

Modellering av Diffusjon av Nevrotransmittere i den Ekstracellulære Væsken

av

JÖRG HENRIK HOLSTAD

MASTEROPPGAVE

for graden

MASTER I REALFAGSUTDANNING



*Det matematisk- naturvitenskapelige fakultet
Universitetet i Oslo*

15. desember 2011

INNHold

Forord	5
1. Introduksjon	7
2. Diffusjon	8
3. Generell biologisk ramme	8
3.1. Diffusjon av nevrotransmittere i forhold til <i>wire</i> og <i>volume transmission</i>	10
4. Introduksjon til differensialligninger	13
4.1. Utledningen av varmeligningen	13
4.2. Randbetingelser	14
4.3. Randbetingelser i to dimensjoner	16
4.4. Randbetingelser i én dimensjon	18
4.5. Elliptiske og paraboliske differensialligninger	21
5. Numerisk metode	22
5.1. Løsning av varmeligningen	22
5.2. Den svake formuleringen	22
5.3. FEM	23
5.4. Diskretisering av ODE	25
6. Modelleringer i én dimensjon	26
6.1. Homogene Neumann-randbetingelser	27
6.2. Inhomogene Neumann-randbetingelser	27
6.3. Inhomogene Dirichlet- og Neumann-randbetingelser	31
6.4. Inhomogent parabolisk oppsett med homogene Dirichlet-randbetingelser	34
7. Modelleringer i to dimensjoner	41
8. Vurdering av en modell	45
9. Egenskapene ved løsningene på det kontinuerlige og semidiskretiserte problemet	49
9.1. Maksimumsprinsippet for kontinuerlige problemer	49
9.2. Positivitet i kontinuerlige tilfeller	50
9.3. Positivitet i det semidiskretiserte tilfellet	51
9.4. Konvergens av løsninger: lineært tilfelle	52
10. Konklusjon	57
Referanser	58

FORORD

Med denne oppgaven fullfører jeg min mastergrad i matematikk under Lektor-programmet ved Matematisk institutt på Universitetet i Oslo.

Oppgaven tar for seg diverse fagfelt, fra nevrologi over kjemiske likevektsreaksjoner og fysiske diffusjonslover til matematisk teori om differentiaalligninger og numeriske metoder. For leseren vil kunnskap innen sistnevnte være til fordel. Innen nevrologien er det en rekke faguttrykk som ikke er oversatt til norsk. Jeg ber om forståelse for mitt bruk av det engelske språket i slike tilfeller.

Min takk går til Snorre H. Christiansen og Xavier M. Raynaud som har veiledet meg på en kompetent og alltid hyggelig måte.

Så ønsker jeg deg, leseren, en god fornøyelse med dette verket.

Blindern, 7. desember 2011,

Jörg Henrik Holstad

1. INTRODUKSJON

Hvordan sprer seg neurotransmittere i den ekstracellulære væsken etter utskilling fra en synaptisk terminal?

Hvor mange neurotransmittere vil aldri nå reseptorer på den postsynaptiske siden av synapsen de ble skilt ut av?

Hvor mange neurotransmittere vil binde til reseptorer i nabosynapser og dermed bidra til fenomener som læring?

Det finnes mye forskning som har prøvd å gi svar på slike spørsmål. I denne mastergradsavhandlingen presenterer jeg modelleringer av neurotransmitteres diffusjon i og ut av synapsespalten i én og to dimensjoner. Jeg gjør rede for utledninger og forenklinger. Arbeidet skal gi et grunnlag til modelleringer i tre dimensjoner.

Jeg begynner oppgaven med å gi en definisjon av diffusjon i **seksjon 2**. I **seksjon 3** skisserer jeg den biologiske bakgrunnen og vektlegger her to former for signaloverføring som er avhengige av neurotransmitteres diffusjon, *wire* og *volume transmission*. I **seksjon 4** utleder jeg diffusjonsligningen og randbetingelsene for området av interesse. Tilnærming av løsingen til diffusjonsligningen med hensyn på randbetingelsene innebærer bruken av numeriske metoder, og dette introduseres i **seksjon 5**. Deretter presenterer jeg i **seksjoner 6 og 7** diverse modelleringer i én og to dimensjoner. I **seksjon 8** beskriver jeg en todimensjonal modell som gjenspeiler synapsespalten på en forenklet måte og vurderer dets relevans og potensiale i forhold til forskningsresultater. **Seksjon 9** behandler egenskaper til både kontinuerlige løsninger fra oppsett som i **seksjon 4** og semidiskrete løsninger fra oppsett som i **seksjon 7**.

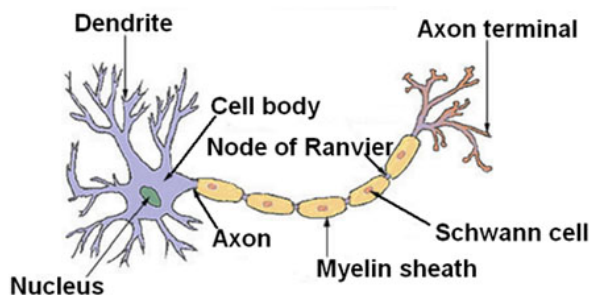
2. DIFFUSJON

Diffusjon er betegnelsen på en naturlig prosess som fører til at to stoffer blandes fullstendig. Foreligger det konsentrasjonsforskjeller av det ene stoffet i et område, vil dets partikler vandre fra steder med høy til steder med lav konsentrasjon. Viktig i denne prosessen er partiklenes Brownske bevegelser som er uregelmessige, avhengige av temperaturen og karakterisert av sammenstøt med andre partikler. Diffusjon betegner også utblandingsprosessen i et porøst medium eller gjennom en membran. Er membranen semipermeabel (halvgjennomtrengelig) betegnes diffusjonen som osmose. Konveksjon er konsentrasjonsutligningen som baserer seg på partikkeltransport som følge av en væskes strømminger. Diffusjon over større avstander vil ofte være forbundet med konveksjon, som alltid finner sted i væsker. Den vil i tillegg være avhengig av temperaturen. [3]

3. GENERELL BIOLOGISK RAMME

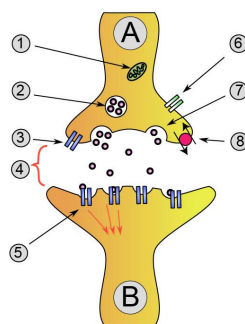
Settingen for denne oppgaven er nervesystemet til virveldyr. Nervesystemet består av nerve- og gliaceller og er delt inn i sentralnervesystemet, som består av hjernen og ryggmargen, og det perifere nervesystemet. Sistnevnte forbinder sentralnervesystemet med sansecellene, musklene og kjertlene. I denne oppgaven er fokuset på diffusjon av nevrotransmittere i det ekstracellulære mediet i og rundt synapser. I det følgende vil jeg forklare viktige begreper som nevroner, nevrotransmittere, gliaceller, reseptorer, transportører og den ekstracellulære væsken.

3.0.1. *Nevronene*. Nevronene utgjør den viktigste delen i signaloverføringen i det perifere og det sentrale nervesystemet. Cellene består av en cellekropp, dendritter, et axon, og axonterminaler (se figur 1). Et signal i en nervecelle går vanligvis fra dendrittene til cellekroppen og



Figur 1: [14]. Neuron

derfra via axonet til axonterminalen. Signalet kalles for et aksjonspotensial og kjennetegnes av en spenningsforskjell mellom nevrons intracellulære rom og utside, kalt for membranpotensial. Potensialet dannes ved vandring av ioner gjennom ionekanaler i cellemembranen. For at et signal skal kunne fortsette denne signaloverføringsprosessen, må nevronene kommunisere med hverandre, og det skjer hovedsakelig ved utveksling av kjemiske stoffer: nevrotransmittere. Dersom et aksjonspotensial når en axonterminal, blir nevrotransmittere skilt ut i det ekstracellulære rommet, kalt den synaptiske spalten, mellom axonterminalen til det ene nevronet og dendrittene til andre nevroner. Her diffunderer nevrotransmitterne i den ekstracellulære væsken, binder seg til reseptorer på den postsynaptiske siden, og påvirker åpningen av ionekanaler. Som følge av innstrømmingen av kationer, blir nevronet depolarisert, hvilket gjør aksjonspotensialdannelse og videreføring av signalet i nervesystemet mulig. Axonterminalen danner sammen med den synaptiske spalten og den ytterste delen av en dendritt en synapse, hvor axonterminalen er på den presynaptiske siden (se figur 2). Det finnes et stort antall av både nevrotransmittere og reseptorer, og denne diversiteten gir et stort spekter av muligheter for forskjellige signaloverføringer. [13]



Figur 2: [6]. Synapse med *A* som den presynaptiske og *B* den postsynaptiske siden, 1 mitochondrier, 2 synaptiske vesikler med neurotransmittere, 3 og 5 reseptorer for neurotransmittere, 4 synapsespalten, 6 ionekanal, 7 neurotransmitterutskilling fra vesikkel, 8 reuptake av neurotransmittere via transportører.

Diffusjon av neurotransmittere som beskrevet her er et viktig ledd i *wire transmission* som jeg skal behandle i seksjon 3.1. Neurotransmittere diffunderer derimot ikke bare til reseptorer på den postsynaptiske siden, men også ut av den synaptiske spalten, noe som jeg i seksjon 3.1.2 vil beskrive som *volume transmission*.

3.0.2. Neurotransmittere. Neurotransmittere blir syntetisert i aksonterminalen av enzymer, pakket inn i synaptiske vesikler, og skilt ut i den synaptiske spalten ved eksocytose av vesikkelen med cellemembranen. Det finnes tre typiske klasser av neurotransmittere. Den første er aminosyrer, som glutamat, aspartat, D-serin, gammaaminosmørsyre (GABA) og glycin. Den neste er monoaminer og andre aminer som dopamin, noradrenalin, adrenalin, histamin og serotonin. Den siste er peptider. Utover disse klassene finnes det andre typer neurotransmittere, som acetylcholine, adenosin, anandamid, nitrogenoksid og karbonmonoksid. De to sistnevnte og noen ioner skiller seg fra resten ved at de ikke blir pakket inn i vesikler. [13]

3.0.3. Reseptorer. Reseptorer er proteiner som enten kan sitte i cellens indre eller være forankret i cellemembranen. Av interesse for oss er de sistnevnte fordi de vekselvirker med neurotransmittere i den ekstracellulære væsken. Dette skjer ved binding av en transmitter til spesielle steder på reseptoren. Fører det til aktivering av reseptoren, kalles transmitteren for en agonist. Et molekyl som frembringer en deaktivering av reseptoren, kalles derimot for en antagonist. Reseptorer er spesifikke for neurotransmittere i og med at én spesiell transmitter er agonist for en reseptor. Transmittere har derimot flere reseptorer de kan være agonister for. For eksempel er glutamat agonist til blant annet reseptorene NMDA, kainat og AMPA, mens til NMDA-reseptoren kun er glutamat agonist. [13]

Videre skjelnes det blant reseptorene som er forankret i cellemembranen mellom ionotrope og metabotrope reseptorer. Førstnevnte er bundet til en ionekanal som ved bindingen av en agonist påvirker en kjemisk forandring av kanalen slik at ioner kan strømme inn i cellen. På den måten kan membranpotensialet forandres. Eksempler på slike er acetylcholinreseptorer og glutamatreseptorene AMPA, NMDA og kainat. Den cellulære reaksjonen skjer her forttere enn i det metabotrope tilfellet. Hos metabotrope reseptorer fører binding av agonisten til en intracellulær signal kaskade som medfører saktere cellulære reaksjoner. Metabotrope reseptorer har dermed ingen direkte påvirkning på membranpotensialet.

En neurotransmitter kan være aktiverende eller hemmende. I det førstnevnte tilfellet vil binding til reseptoren føre til økt permeabilitet av membranen og dermed til depolarisering av

cellen. En konsekvens av dette er at muligheten for postsynaptisk aksjonspotensialdannelse vil øke. Binding av en hemmende neurotransmitter til en reseptor vil derimot hyperpolarisere cellen og redusere sjansen for videreføring av signalet. Glutamat er en typisk aktiverende transmitter, mens GABA er den viktigste hemmende transmitteren. [13]

3.0.4. Transportører. Transportører er membranproteiner som letter diffusjon av molekyler gjennom en membran, eller som aktivt fører dem over. Disse blir aktivert ved hjelp av forskjellige signaler, eksempelvis elektrokjemiske potensialer, eller ved binding av neurotransmittere til dem, og transportørene kan også blokkeres. Videre er noen spesifikke i forhold til hvilke partikler som transporteres. De to viktigste transportørene i gliaceller er EAAT1 og EAAT2. En nevronal transportør, som ikke er å finne i den synaptiske spalten, er EAAT4. [10]

3.0.5. Gliaceller. Gliaceller fyller store deler av rommet mellom nevronene og innehar viktige oppgaver i sentralnervesystemet. Som en følge av dette holdes nevronene på plass og blir isolert fra hverandre. Videre sørger gliacellene for at homeostasen, det vil si det stabile miljøet i hjernen, opprettholdes. Det innebærer blant annet at temperaturen og pH-nivået holdes jevnt. Gliacellene besørger også nevronene med næringstoffer og oksygen.

Det finnes mange forskjellige typer gliaceller. Oligodendrocyttene i sentralnervesystemet dekker til deler av nevronenes akson, noe som kalles myelinisering, hvilket bidrar med at ionestrømmen gjennom aksonets membran reduseres (se figur 1). Aksjonspotensialer i myeliniserte aksoner kan dermed lettere forplante seg videre inne i en nervecelle.

En annen gliacelletype, mikroglia, bekjemper patogener og fjerner dødt materiale. Gliaceller kan ha transportører (se seksjon 3.0.4) og reseptorer, noe som gjør dem i stand til å ta opp neurotransmittere og skille dem ut på forskjellige tidspunkt og steder. På denne måten påvirker gliacellene den synaptiske signaloverføringen direkte og forhindrer at nevroner tar skade eller dør som en følge av en overstimulering (*excitotoxicity*). Noen typer gliaceller kan skille ut gliotransmittere som kan virke modulerende på synapsen. De innehar dermed en funksjon i synaptisk plastisitet. Nervecellenes plastisitet betegner forandringer i synapsenes beskaffenhet som medfører modifiserte reaksjonsmønstre [17]. [13]

3.0.6. Den ekstracellulære væsken. Den ekstracellulære væsken er diffusjonsmediet til neurotransmitterne i rommet mellom nevroner og gliaceller. Den har en glukosekonsentrasjon på 5 mM, en pH som holdes konstant på 7,4 og inneholder diverse ioner, hovedsakelig natrium, kalsium, kalium, chlorid og hydrogenkarbonat. Mikroglia beveger væsken ved hjelp av sine cilia. Det aspektet kunne vært viktig med hensyn til konveksjon av neurotransmittere i den ekstracellulære væsken men vil grunnet forenklinger av modelleringene ikke finne plass i denne oppgaven. [4]

3.1. Diffusjon av neurotransmittere i forhold til *wire* og *volume transmission*.

3.1.1. Wire transmission. I virveldyr utgjør signaloverføringen via nevroner det viktigste leddet i det som kalles for *wiretransmission*. Denne prosessen er beskrevet i begynnelsen av seksjon 3. Typisk for en slik transmisjonen er at overføringsmediet er tydelig avgrenset og relativt uforanderlig over tid. Videre blir ikke styrken av signalet forandret i løpet av overføringsprosessen, og signalet kan bare leses av spesielle mottakere. Andre former for *wire transmission* er *gap junctions* og *tunneling nanotubes* (TNT). [11]

3.1.2. Gap junctions. *Gap junctions* er proteinstrukturer som forbinder to celler, for eksempel nevroner eller gliaceller, med hverandre. Spaltebredden her på sine 3,5 nm er veldig liten sammenlignet med synapsespalten i kjemiske synapser på omtrent 30-50 nm [8]. Ioner, nukleotider, aminosyrer, vann og glukose kan transporteres gjennom *gap junctions*. Siden *gap junctions* ikke påvirkes nevneverdig av det ekstracellulære rommet, har denne typen signaloverføring mindre betydning for oppgaven og er ført opp her for å gi et helhetlig bilde av stoffet. [11]

3.1.3. *Tunneling nanotubes.* *Tunneling nanotubes* er rørformede forbindelser mellom celler som muliggjør utveksling av proteiner og hele organeller. Rørene har en diameter på ca. 50-200 nm, blir opp til ca 200 mikrometer lange og lever bare opp til noen få timer. Eksistensen av tunneling nanotubes har per mars 2010 bare blitt påvist in vitro [11]. På samme måte som for *gap junctions* har TNT's ikke direkte relevans for diffusjon av nevrotransmittere i den ekstracellulære væsken.

3.1.4. *Volume transmission.* Den andre store gruppen innen signaloverføring kalles *volume transmission*. Denne finner sted via diffusjon og konveksjon av signalmolekyler i det ekstracellulære rommet. Overføringsmediet, det ekstracellulære mediet, er ikke tydelig avgrenset. Signalet kan lettere manipuleres i styrke, men på samme måte som i *wire transmission* trengs det hovedsakelig spesielle mottakere for et signal. De viktigste aktørene i *volume transmission* er nevronenes dendritter, soma og den asynaptiske delen av axonterminalen, astrocytter, mikroglia-, oligodendroglia- og *ependymal cells*. Overføringsmolekyler er nevrotransmittere, nevromodulatorer, vekstfaktorer, ioner, gasser og proteiner. Lipofile molekyler innenfor *volume transmissions* kan diffundere også gjennom membraner, mens hydrofile molekyler er begrenset til diffusjon i det ekstracellulære rommet. I modelleringene i seksjoner 6 og 7 er det den sistnevnte mulighet som vises. Det skjelnes mellom den *ephaptic*, *classic*, Roamer og *perisynaptic volume transmission*. *Ephaptic transmission* omfatter bevegelsen av ladete molekyler mellom nevroner. [11]

3.1.5. *Roamer-typen transmisjon.* Roamer-typen transmisjon handler om signaloverføring fra en nerve- eller gliacelle til en annen celle via diffusjon av mikrovæsikler. Eksempler på slike mikrovæsikler er eksosomer med en diameter på 40-100 nm, og *shedding vesicles*, som har en diameter på mellom 100 og 200 nm. Førstnevnte befinner seg i større vesikler i en celledre, kalt endosomer. Endosomene kan via eksocytose med cellemembranen skille eksosomene ut i den ekstracellulære væsken. Muligens identifiseres vesiklene av reseptorer på målcellen. Denne typen transmisjon kan ha betydning i fysiologiske prosesser, som for eksempel synaptisk plastisitet, og patologiske prosesser i sentralnervesystemet. [11]

3.1.6. *Classic volume transmission.* *Classic volume transmission* er diffusjon og adveksjon av hovedsakelig større molekyler, som monoaminer og peptider, over lengre avstander i den ekstracellulære væsken. Konsentrasjons-, trykk- og temperaturgradienter samt elektriske potensialer påvirker denne prosessen. [11]

3.1.7. *Perisynaptic volume transmission.* Mest relevant for oppgaven er *perisynaptic volume transmission*. Når nevrotransmittere blir skilt ut av axonterminalen inn i den synaptiske spalten som del av synaptisk transmisjon, vil disse ikke bare diffundere mot reseptorene på den postsynaptiske siden, men også langs spalten og ut av synapsen. Opptak av nevrotransmittere i gliacellene via transportører eller binding til reseptorer, kan fjerne en del av disse nevrotransmitterne. Andre transmittere vil diffundere tilbake til transportører eller reseptorer på den presynaptiske siden og på denne måten ha innflytelse på utskillingen av nevrotransmittere inn i den synaptiske spalten (*negativ feedback*). Videre kan nevrotransmittere bli degradert av enzymer. Gliacellene, som fyller ut mye av det ekstracellulære rommet, gjør diffusjon ytterligere vanskeligere. Disse opptrer i varierende tetthet rundt synapsen, særlig på den postsynaptiske siden [11]. Da tettheten også kan variere over tid, regnes overføringsmediet for *volume transmission* for å være variabelt. Grunnet slike mekanismer og strukturer, vil betydelig diffusjon av nevrotransmittere ut av den synaptiske spalten være romlig begrenset, og vi snakker derfor om lokal *volume transmission*. Dersom nevrotransmittere når reseptorer på andre synapser enn deres opphavssynapse, har det skjedd en *spillover* mellom synapsene, og dermed har en *crosstalk* funnet sted. [11]

Nevrotransmittere utenfor synapsen kan binde seg til ekstrasynaptiske reseptorer, som de langsommere metabotropiske reseptorene, men også kainat- og NMDA-reseptorer. Ekstracellulære GABA_A-reseptorer kan være lettere å binde seg til enn de synaptiske. Transmittere er her blant andre glutamat, GABA og dopamin. [11]

I denne oppgaven er diffusjon av nevrotransmittere i fokus. Jeg gjør modelleringer av transmitterdiffusjon i og ut av synapsen med hensyntakelse til diverse vilkår på randene til et område av interesse. I det følgende vil jeg omtale glutamat som den diffunderende nevrotransmitteren. Med små justeringer kan modelleringene gjelde andre nevrotransmittere i *perisynaptic volume transmission*.

4. INTRODUKSJON TIL DIFFERENSIALLIGNINGER

En modell som beskriver diffusjon kan bygges opp av differensialligninger, ligninger som hovedsakelig består av en funksjon og dens deriverte. De er ordinære (ODE) dersom de er avhengige av én variabel. Er ligningene avhengige av flere enn én variabel kalles de for partielle differensialligninger (PDE).

Diffusjonsligningen er en partiell differensialligning og er på formen

$$\rho c \frac{\partial u}{\partial t} = \nabla \cdot (\alpha \nabla u) + f(t, x) \quad \text{i } \mathbb{R}^+ \times \Omega$$

u er konsentrasjonen av den diffundere substansen (her glutamat), α er diffusjonskoeffisienten til diffusjonsmediet den ekstracellulære væsken, ρ er tettheten og c kapasiteten diffusjonsmediet [16]. Funksjonen f står for glutamatkilder i området Ω .

Symbolet ∇ står for derivasjonsoperatoren med hensyn til romvariablene, og er definert for $u \in \mathbb{R}^n$ som

$$\nabla u = \left(\frac{\partial u}{\partial x_1}, \frac{\partial u}{\partial x_2}, \dots, \frac{\partial u}{\partial x_n} \right).$$

Er diffusjonskoeffisienten α uavhengig av romvariablene, er $\nabla(\alpha \nabla u) = \alpha \nabla^2 u = \alpha \Delta$. Laplaceoperatoren Δ er også en derivasjonsoperator:

$$\Delta u = \nabla^2 u = \sum_{i=1}^n \frac{\partial^2 u}{\partial x_i^2}.$$

Den tideriverte til u vil jeg enten skrive som $\frac{\partial u}{\partial t}$ eller som u_t .

Imidlertid tar vi ikke diffusjonsligningen for gitt, men utleder den først.

4.1. Utledningen av varmeligningen. La i denne seksjonen $t \in \mathbb{R}^n$, for $n \in \mathbb{N}$. La videre konsentrasjonen av glutamat på tidspunktet $t \in \mathbb{R}^+$ og i punktet $x \in \Omega \subset \mathbb{R}^n$ være $u(t, x)$. Glutamatets flux q er dets bevegelse i diffusjonsmediet over tid og per areal. Ifølge den første loven til Fick er flux av molekyler fra områder med høy konsentrasjon til områder med lav konsentrasjon proporsjonal med, og rettet motsatt til, konsentrasjonens gradient ∇u som peker i retningen der konsentrasjonen er høyest [5]. Med diffusjonskoeffisienten α er dette

$$q = -\alpha \nabla u.$$

Målet er å utlede en diffusjonsligning ved hjelp av den første diffusjonsloven til Fick og konservering-av-masse-prinsippet. Vi vil undersøke glutamatstrømmen i et område Ω , og velger derfor en vilkårlig delmengde $\Omega_0 \subset \Omega$ med rand $\partial\Omega_0$. Den totale konsentrasjonen u_{tot} av glutamat i Ω_0 er definert som

$$u_{tot} = \int_{\Omega_0} u.$$

Netto flux q_{net} av glutamat ut av $\partial\Omega_0$ er

$$q_{net} = \int_{\partial\Omega_0} q \cdot n.$$

Her er n den ytre enhetsnormalen til $\partial\Omega_0$. Videre gjør prinsippet om konservering-av-masse at forandringen i glutamatkonsentrasjonen over tid i et område er lik flux av glutamat gjennom randen plus glutamatkilder f i området,

$$\frac{\partial}{\partial t} u_{tot} = -q_{net} + f.$$

Dermed har vi

$$\frac{\partial}{\partial t} \int_{\Omega_0} u = - \int_{\partial\Omega_0} q \cdot n + \int_{\Omega_0} f.$$

Ved divergensteoremet,

$$\int_{\Omega} \nabla \cdot u = \int_{\partial\Omega} u \cdot n,$$

er

$$\int_{\partial\Omega_0} q \cdot n = \int_{\Omega_0} \nabla \cdot q$$

slik at vi kan trekke sammen integralene

$$\int_{\Omega_0} \left(\frac{\partial}{\partial t} u + \nabla \cdot q - f \right) = 0, \quad t \in \mathbb{R}^+.$$

Ettersom valget av $\Omega_0 \subset \Omega$ var vilkårlig, har vi

$$(1) \quad \frac{\partial u}{\partial t} + \nabla \cdot q - f = 0, \quad t \in \mathbb{R}^+.$$

[16]. Med den første loven til Fick er det

$$(2) \quad \frac{\partial u}{\partial t} - \nabla \cdot (\alpha \nabla u) - f = 0$$

Når α er uavhengig av romvariablene, blir (2) til

$$(3) \quad \frac{\partial u}{\partial t} - \alpha \Delta u - f = 0$$

og vi får diffusjonsligningen

$$(4) \quad \frac{\partial u}{\partial t} = \alpha \Delta u + f$$

som gjelder i Ω .

Her er (4) et ikke-stasjonært problem siden det er foranderlig med tiden. [16]

4.2. Randbetingelser. Av spesiell interesse er aktivitet på randen av området Ω . Avhengig av valg av Ω kan randen være membranene til synapsen og gliaceller. Her kan nevrottransmitttere skilles ut i den synaptiske spalten, binde seg til reseptorer eller bli ført inn i en celledre via transportører. I dette avsnittet vil vi gå nærmere inn på de to sistnevnte.

Jeg vil her introdusere to forskjellige typer randbetingelser for partielle differensialligninger: Dirichlet- og Neumann-randbetingelser. Dirichlet-randbetingelser beskriver løsningsens verdier på randen. Er den lik null, er konsentrasjonen på randen lik null, noe som betegnes som homogene Dirichlet-randbetingelser. Det betyr derimot ikke at flux av glutamat ut av området er lik null i dette tilfellet. Flux av partiklene vertikalt til randen beskrives av Neumann-randbetingelser $q \cdot n$ hvor n er enhetsnormalen rettet vertikalt ut av domenet. Er området tett og det verken strømmer glutamat inn eller ut, tilsvarer det til homogene Neumann-randbetingelser $q \cdot n = -\alpha \nabla u \cdot n = 0$.

Binding av nevrottransmitttere til reseptorer og transportører vil videre uttrykkes ved funksjonen $f(t, u)$. Den gjenspeiler flux av nevrottransmitttere gjennom en membran

$$(5) \quad q \cdot n = f(t, u).$$

Sammen med diffusjonsloven til Fick gir det Neumann-randbetingelser

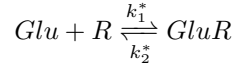
$$\nabla u \cdot n = -\frac{1}{\alpha} f(t, u) := g(t, u).$$

Funksjonen g er avhengig av u siden binding av nevrottransmitttere til reseptorer eller transportører vil være avhengig av nevrottransmitterkonsentrasjonen på randen. Er $g(t, u) = 0$ i punktet $x \in \partial\Omega$ er netto flux av glutamat fra randen og inn i domenet, eller motsatt vei, lik null.

La ekvilibriumskonsentrasjon $u_{eq} = \{u \in \mathbb{R} : g(t, u) = 0\}$. Er $u > u_{eq}$ viser det til at flere nevrottransmitttere binder seg til reseptorer enn det blir sluppet fra reseptorene, mens $u < u_{eq}$ svarer til det motsatte. I første tilfellet er flux positiv (ut av Ω), og i neste tilfellet er flux negativ (inn i Ω).

For å kunne bestemme funksjonen g , må vi se på reaksjonene som finner sted på $\partial\Omega$. I vår forenkling vil glutamat enten binde seg til en reseptor eller, ved hjelp av en transportør, bli ført inn i en celle. Vi ser først på reseptorene.

4.2.1. *Reseptorer.* Den kjemiske reaksjonen som viser binding av glutamat Glu til reseptorene R er



med konstantene k_1^* og k_2^* som står for sannsynligheten for at reaksjonene finner sted i hver sin retning. Disse verdiene er blant annet avhengige av lokaliteten til Ω i sentralnervesystemet og kan estimeres eksperimentelt. Videre er $GluR$ glutamat bundet til en reseptor.

For å bedre kunne tolke den kjemiske reaksjonsligningen, skal vi tenke oss at reseptorene, løst i den ekstracellulære væsken veldig, er nærme $\partial\Omega$ [10]. Dette utdypes i neste Seksjon. På den måten får vi tre ordinære differensialligninger ut av den kjemiske reaksjonsligningen: forandring i glutamatkonsentrasjon over tid

$$\frac{d[Glu]}{dt} = -k_1^*[Glu][R] + k_2^*[GluR],$$

forandring i reseptorkonsentrasjon over tid

$$\frac{d[R]}{dt} = -k_1^*[Glu][R] + k_2^*[GluR]$$

og forandring i konsentrasjonen av glutamat bundet til en reseptor over tid

$$\frac{d[GluR]}{dt} = k_1^*[Glu][R] - k_2^*[GluR],$$

der $[\cdot]$ representerer konsentrasjon av et stoff. Her tenker vi oss $[Glu][R]$ som sannsynligheten for at glutamat treffer på en fri reseptor og \bar{k}_1^* som sannsynligheten for at glutamat binder seg til reseptoren den kolliderte mot. Tilsvarende gjelder for \bar{k}_2^* .

Vi forenkler dette ved å betegne P^R for sannsynligheten for at en reseptor er fri, og $(1 - P^R)$ sannsynligheten for at glutamat er bundet til en reseptor.

Da får vi redusert de tre ovennevnte ordinære differensialligningene til to

$$\begin{aligned} \frac{d[Glu]}{dt} &= -\bar{k}_1^*[Glu]P^R + \bar{k}_2^*(1 - P^R), \\ \frac{dP^R}{dt} &= -\bar{k}_1^*[Glu]P^R + \bar{k}_2^*(1 - P^R). \end{aligned}$$

Videre vil ikke reseptorene være likt fordelt ved en membran, og vi innfører derfor $\gamma(x)$ som beskriver reseptortettheten. Da får vi ved $\partial\Omega$

$$\begin{aligned} \frac{d[Glu]}{dt} &= -\bar{k}_1^*[Glu]\gamma P^R + \bar{k}_2^*\gamma(1 - P^R), \\ \frac{dP^R}{dt} &= -\bar{k}_1^*[Glu]\gamma P^R + \bar{k}_2^*\gamma(1 - P^R), \end{aligned}$$

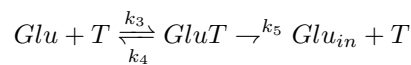
som er Neumann-randbetingelser

$$\alpha \nabla u \cdot n = -\bar{k}_1^*u\gamma P^R + \bar{k}_2^*\gamma(1 - P^R)$$

og en ligning som oppdaterer P^R

$$\frac{\partial P^R}{\partial t} = -\bar{k}_1^*uP^R + \bar{k}_2^*(1 - P^R).$$

4.2.2. *Transportører.* Den kjemiske reaksjonsligningen for transportørene er som følger



Forskjellen mellom denne reaksjonsligningen og reseptorligningene begrunnes med at neurotransmittere i tillegg blir fjernet fra det ekstracellulære rommet idet de blir transportert inn i en celledre. Forskjellen kommer frem gjennom k_5 -leddet. Videre står $GluT$ for at

glutamat er bundet til en transportør, og Glu_{in} betyr at glutamatmolekylet via en transportør har nådd insiden av en celle

$$\begin{aligned}\frac{d[Glu]}{dt} &= -k_3[Glu][T] + k_4[GluT], \\ \frac{d[T]}{dt} &= -k_3[Glu][T] + k_4[GluT] + k_5[GluT], \\ \frac{d[GluT]}{dt} &= k_3[Glu][T] - k_4[GluT] - k_5[GluT].\end{aligned}$$

Betegner vi P^T som sannsynligheten for at en transportør er fri, tilsvarende $(1 - P^T)$ sannsynligheten for at den er opptatt, og γ^T for transportørtettheten, får vi to ordinære differensialligninger, Neumann-randbetingelser

$$\alpha \nabla u \cdot n = -\bar{k}_3 u \gamma^T P^T + \bar{k}_4 \gamma^T (1 - P^T),$$

og en ligning som oppdaterer P^T

$$\frac{\partial P^T}{\partial t} = -\bar{k}_3 u P^T + (1 - P^T)(\bar{k}_4 + \bar{k}_5).$$

4.2.3. *Bidrag fra reseptorer og transportører.* Slår vi ligningene for reseptorene og transportørene sammen, får vi

$$\begin{aligned}\alpha \nabla u \cdot n &= -u(\bar{k}_1^* \gamma^R P^R + \bar{k}_3 \gamma^T P^T) + \bar{k}_2^* \gamma^R (1 - P^R) + \bar{k}_4 \gamma^T (1 - P^T), \\ \frac{\partial P^R}{\partial t} &= -u \bar{k}_1^* P^R + \bar{k}_2^* (1 - P^R), \\ \frac{\partial P^T}{\partial t} &= -u \bar{k}_3 P^T + (\bar{k}_4 + \bar{k}_5)(1 - P^T).\end{aligned}$$

[18]

4.3. Randbetingelser i to dimensjoner. I denne seksjonen skal randbetingelsene for en modell i to dimensjoner utledes. Dette gjøres for randbetingelsene utledet for reseptorene, og disse vil være lett overførbare for transportører. Vi velger domenet Ω til å være et rektangel med sidelengder L og h .

Reseptorene på randen er ikke likt fordelt. La $\gamma_s(x)$ være reseptorfordelingen på $\partial\Omega$ slik at

$$\int_{\partial\Omega_0} \gamma_s(x) \, dx$$

er antallet reseptorer på delranden $\partial\Omega_0 \subseteq \partial\Omega$.

Som nevnt før, skal vi tenke oss at reseptorene er løst i den ekstracellulære væsken veldig nær randen. Ganger vi en side av rektangelet med et lite tall $\epsilon > 0$, har vi et område Ω_ϵ veldig nær randen der vi antar at reseptorene er løst (se figur 3). I Ω_ϵ har vi konsentrasjonen



Figur 3: Domenet Ω med område Ω_ϵ på randen der reseptorene er løst.

av reseptorer $\gamma_v(x, y) = \frac{\gamma_s(x)}{\epsilon}$. Setter vi $v(t, x, y) = [R](t, x, y)$ som konsentrasjonen av frie reseptorer og $w(t, x, y) = [GluR](t, x, y)$ som konsentrasjonen av bunnede reseptorer, har vi $\gamma_v(x, y) = v(t, x, y) + w(t, x, y)$. Ser at randbetingelsene blir til et kildeledd f i Ω_ϵ . Sammen med diffusjonsligningen (4) gir det

$$(6) \quad \frac{\partial}{\partial t} u(t, x, y) = \alpha \Delta u - \bar{k}_1^* u(t, x, y) v(t, x, y) + \bar{k}_2^* (\gamma_v(x, y) - v(t, x, y)), \quad \text{i } \mathbb{R}^+ \times \Omega_\epsilon.$$

Videre er sannsynligheten P^R for at en reseptor er fri $P^R(t, x, y) = \frac{v(t, x, y)}{\gamma_v(x, y)}$ og sannsynligheten for at den er opptatt $w(t, x, y) = (1 - P^R(t, x, y)) \gamma_v(x, y)$. Med denne notasjonen blir (6) til

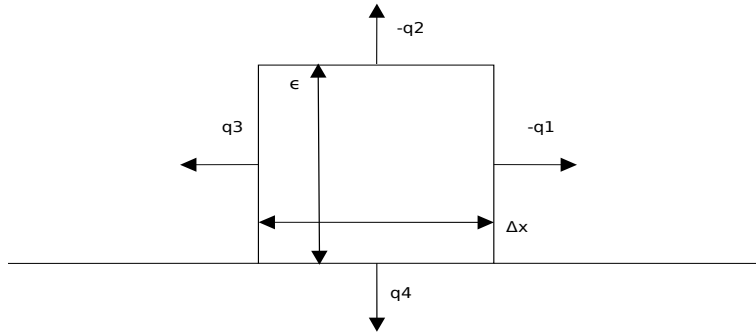
$$\frac{\partial}{\partial t} u(t, x, y) = -k_1 u(t, x, y) \frac{\gamma_s(x)}{\epsilon} P^R(t, x, y) + k_2 \frac{\gamma_s(x)}{\epsilon} (1 - P^R(t, x, y)).$$

Vi stykker Ω_ϵ videre opp og får rektangler $\Omega_\epsilon^{\Delta x} \subseteq \Omega_\epsilon$ med sidelengder ϵ og Δx .

For å kunne bestemme randbetingelser skal vi bedømme konsentrasjonsforandringen av nevrottransmitttere i $\Omega_\epsilon^{\Delta x}$ over tid, som en følge av flux q gjennom og kildefunksjoner i $\Omega_\epsilon^{\Delta x}$. Siden reseptorene er løst i $\Omega_\epsilon^{\Delta x}$ vil binding av nevrottransmitttere være et sluk. Dermed er konsentrasjonsforandringen over tid

$$(7) \quad \int_{\Omega_\epsilon^{\Delta x}} u_t = - \int_{\partial \Omega_\epsilon^{\Delta x}} q \cdot n + \int_{\Omega_\epsilon^{\Delta x}} \left[\bar{k}_1^* \cdot u \cdot \frac{\gamma_s}{\epsilon} P^R - \bar{k}_2^* \frac{\gamma_s}{\epsilon} (1 - P^R) \right].$$

Flux $q(x, y) = \begin{bmatrix} q_1(x, y) \\ q_2(x, y) \end{bmatrix}$ gjennom $\Omega_\epsilon^{\Delta x}$ gjelder dets fire rander (se figur 4). Indekseringen til flux'ene er valgt slik at den nedere indeksen står for retning, og den øvere indeksen står for siden i rektangelet den definert til.



Figur 4: Flux gjennom $\Omega_\epsilon^{\Delta x}$

$$\begin{aligned} \int_{\partial \Omega_\epsilon^{\Delta x}} q \cdot n &= \sum_{i=1}^4 \int_{\Gamma_i} q \cdot n \\ &= - \int_{\Gamma_1} q_1^1(x + \Delta x, y) dy - \int_{\Gamma_2} q_2^2(x, \epsilon) dx + \int_{\Gamma_3} q_1^3(x, y) dy + \int_{\Gamma_4} q_2^4(x, 0) dx \\ (8) \quad &= \int_0^\epsilon q_1^3(x, y) dx - \int_x^{x+\Delta x} q_2^2(x, \epsilon) dy - \int_0^\epsilon q_1^1(x + \Delta x, y) dx. \end{aligned}$$

Flux q_2^4 gjennom Γ_4 er lik null siden nevrottransmitttere ikke kan passere gjennom cellemembranen og nå i cellens indre (dette kan skje ved transportører). Når $\Delta x \rightarrow 0$ vil fluxene q_1^1 og q_1^3 ha samme absoluttverdi og retning.

Vi er interessert i å utlede randbetingelser i et punkt x på $\partial \Omega$ og lar derfor Δx og ϵ gå mot

null.

Vi ganger (7) med $\frac{1}{\Delta x}$

$$\begin{aligned} \frac{1}{\Delta x} \int_x^{x+\Delta x} \int_0^\epsilon u_t(t, x, y) dy dx &= -\frac{1}{\Delta x} \int_0^\epsilon (-q_1^1(x + \Delta x, y) + q_1^3(x, y)) dy \\ \frac{1}{\Delta x} \int_x^{x+\Delta x} q_2^2(x, \epsilon) dy &+ \frac{1}{\Delta x} \int_x^{x+\Delta x} \int_0^\epsilon \left[-\bar{k}_1^* u \frac{\gamma_s}{\epsilon} P^R(t, x) + \bar{k}_2^* \frac{\gamma_s}{\epsilon} (1 - P^R(t, x)) \right] dy dx \end{aligned}$$

og lar så $\Delta x \rightarrow 0$ for å få

$$\begin{aligned} \int_0^\epsilon u_t(t, x, y) dy dx &= - \int_0^\epsilon \frac{\partial}{\partial x} q_1(x, y) dy \\ + q_2^2(x, \epsilon) &+ \int_0^\epsilon \left[-\bar{k}_1^* u(t, x, y) \frac{\gamma_s(x)}{\epsilon} P^R(t, x) + \bar{k}_2^* \frac{\gamma_s(x)}{\epsilon} (1 - P^R(t, x)) \right] dy \end{aligned}$$

Lar nå $\epsilon \rightarrow 0$ og får

$$-q_2(x, 0) = -k_1^* u(t, x, 0) \gamma_s(x) P^R(t, x) + k_2^* \gamma_s(x) (1 - P^R(t, x))$$

Ved den første diffusjonsloven til Fick blir det Neumann randbetingelsene i $x \in \partial\Omega$

$$(9) \quad \alpha \nabla u(t, x, 0) \cdot n = -k_1^* u(t, x, 0) \gamma_s(x) P^R(t, x) + k_2^* \gamma_s(x) (1 - P^R(t, x)).$$

For å gjøre notasjonen enklere, lar vi fra nå av antall nevrotransmittere i $x \in \partial\Omega$ beskrives av $\gamma(x)$. Dessuten skriver vi konstantene \bar{k}_i^* som k_i , $i = 1, 2$, og \bar{k}_j som k_j , $j = 3, 4, 5$. [18]

4.4. Randbetingelser i én dimensjon. I dette avsnittet vil jeg ta utgangspunkt i randbetingelsene for to dimensjoner fra seksjon 4.3 og redusere dem til én dimensjon.

Jeg begynner med å skrive variablene på en dimensjonsløs form. Dette innebærer at jeg deler variablene med en referanseverdi som er en typisk størrelse for en gitt situasjon. Dermed blir variablene tilnærmet lik én, og videre beregninger blir enklere.

Jeg vil her bare se på reseptorene, fordi utledningen for transportørene blir tilsvarende. For å gjøre notasjonen lettere, skriver jeg P istedenfor P^R . Til å begynne med er Ω , som i seksjon 4.3, et rektangel med sidelengde L og høyde h . La dette rektangelet ligge i koordinatsystemet slik at x -variablen går langs L og y -variablen langs h . Det éndimensjonale tilfellet får vi ved å la $h \rightarrow 0$ (se figur 3).

La her $x \in \Omega$ og $t \in \mathbb{R}^+$. La videre M_0 være et typisk antall nevrotransmittere i Ω ved $t = 0$, U_0 en typisk startkonsentrasjon for et punkt $x \in \Omega$. Dermed er $M_0 = U_0 L h$. Variablene i dimensjonsløs form er merket med en strek og er som følger

$$\begin{aligned} \bar{t} &= \frac{t}{\tau} & \bar{x} &= \frac{x}{L} & \bar{y} &= \frac{y}{h} \\ u(t, x, y) &= U_0 \bar{u}(\bar{t}, \bar{x}, \bar{y}) & \gamma(x, y) &= \gamma_0 \bar{\gamma}(\bar{x}, \bar{y}) & q(t, x, y) &= \bar{q}_0 \cdot \bar{q}(\bar{t}, \bar{x}, \bar{y}). \end{aligned}$$

Typisk flux \bar{q}_0 av et typisk antall nevrotransmittere vertikalt gjennom rektangelet er $\bar{q}_0 \approx \frac{M_0}{\tau h}$. En typisk horisontal gradient er $\nabla \bar{u} \nabla \bar{u} = \frac{U_0}{L}$. Med den første diffusjonsloven til Fick er

$$\bar{q}_0 \approx \frac{M_0}{\tau h} \approx \alpha \frac{U_0}{L}$$

og det gir

$$\alpha \tau = \frac{M_0 L}{h U_0} = L^2.$$

Setter vi de dimensjonsløse variablene inn i diffusjonslikningen

$$u_t = \alpha \Delta u = \alpha (u_{xx} + u_{yy}),$$

får vi

$$\bar{u}_{\bar{t}} \frac{1}{\tau} = \frac{\alpha}{L^2} \bar{u}_{\bar{x}\bar{x}} + \frac{\alpha}{h^2} \bar{u}_{\bar{y}\bar{y}}.$$

Med $\alpha\tau = L^2$ og $\epsilon = \frac{h}{L}$ blir det videre til

$$\bar{u}_{\bar{t}} = \bar{u}_{\bar{x}\bar{x}} + \frac{1}{\epsilon^2} \bar{u}_{\bar{y}\bar{y}}.$$

Av interesse er de randene av rektangelet, der $y = 0$ og $y = h$ (eller $y = 0$ og $y \approx 1$). Når $h \rightarrow 0$, vil de andre to sidene gå mot null. Randbetingelsen fra (9) for delranden $y = 0$ sammen med ligningen som oppdaterer P er

$$\begin{aligned} \alpha \nabla u(t, x, 0) \cdot n &= -k_1 u(t, x, 0) \gamma^0(x) P^0(t, x) + k_2 \gamma^0(x) (1 - P^0(t, x)) \\ \frac{\partial}{\partial t} P^0(t, x) &= -k_1 u P^0(t, x) + k_2 (1 - P^0(t, x)), \end{aligned}$$

og delranden $y = h$

$$\begin{aligned} \alpha \nabla u(t, x, 1) \cdot n &= -k_1 u(t, x, 1) \gamma^1(x) P^1(t, x) + k_2 \gamma^1(x) (1 - P^1(t, x)) \\ \frac{\partial}{\partial t} P^1(t, x) &= -k_1 u P^1(t, x) + k_2 (1 - P^1(t, x)). \end{aligned}$$

Her står P^0 og P^1 henholdsvis for P på randene $y = 0$ og $y = h$, og tilsvarende gjelder for reseptorkonsentrasjonene γ^0 og γ^1 . Dette må også omformuleres på den dimensjonsløse måten

$$\begin{aligned} \frac{\alpha}{h} \bar{u}_{\bar{y}}(\bar{t}, \bar{x}, 0) &= -k_1 \bar{u}(\bar{t}, \bar{x}, 0) U_0 \bar{\gamma}^0(\bar{x}) P^0(\bar{t}, \bar{x}) + k_2 U_0 \bar{\gamma}^0(\bar{x}) (1 - P^0(\bar{t}, \bar{x})) \\ \frac{\partial}{\partial \bar{t}} P^0(\bar{t}, \bar{x}) \frac{1}{\tau} &= -k_1 \bar{u}(\bar{t}, \bar{x}, 0) P^0(\bar{t}, \bar{x}) + k_2 (1 - P^0(\bar{t}, \bar{x})). \end{aligned}$$

La $\tau_1 = \frac{1}{k_1 U_0}$, $\tau_{-1} = \frac{1}{k_2 U_0}$ og $c = \frac{\gamma_0 h}{L^2}$. Randbetingelsene er i $y = 0$

$$\begin{aligned} \alpha \bar{u}_{\bar{y}}(\bar{t}, \bar{x}, 0) &= -c \frac{\tau}{\tau_1} \bar{u}(\bar{t}, \bar{x}, 0) \bar{\gamma}^0(\bar{x}) P^0(\bar{t}, \bar{x}) + c \frac{\tau}{\tau_{-1}} \bar{\gamma}^0(\bar{x}) (1 - P^0(\bar{t}, \bar{x})) \\ \frac{\partial}{\partial \bar{t}} P^0(\bar{t}, \bar{x}) &= -\frac{\tau}{\tau_1} u P^0(\bar{t}, \bar{x}) + \frac{\tau}{\tau_{-1}} (1 - P^0(\bar{t}, \bar{x})), \end{aligned}$$

og i $y = 1$

$$\begin{aligned} \alpha \bar{u}_{\bar{y}}(\bar{t}, \bar{x}, 1) &= -c \frac{\tau}{\tau_1} \bar{u}(\bar{t}, \bar{x}, 0) \bar{\gamma}^1(\bar{x}) P^1(\bar{t}, \bar{x}) + c \frac{\tau}{\tau_{-1}} \bar{\gamma}^1(\bar{x}) (1 - P^1(\bar{t}, \bar{x})) \\ \frac{\partial}{\partial \bar{t}} P^1(\bar{t}, \bar{x}) &= -\frac{\tau}{\tau_1} u P^1(\bar{t}, \bar{x}) + \frac{\tau}{\tau_{-1}} (1 - P^1(\bar{t}, \bar{x})), \end{aligned}$$

La d være en konstant $d = \frac{c}{\epsilon \beta}$ og anta at $d \approx 1$. Med $\beta = 2$ skriver vi diffusjonsligningen og randvilkårene om. For å gjøre det enklere skriver vi oppsettet uten bar på variablene

$$(10) \quad u_t = u_{xx} + \frac{1}{\epsilon^2} u_{yy}$$

$$(11a) \quad \alpha u_y(t, x, 0) = -\frac{\tau}{\tau_1} d \epsilon^2 u(t, x, 0) \gamma^0(x) P^0(t, x) + \frac{\tau}{\tau_{-1}} d \epsilon^2 \gamma^0(x) (1 - P^0(t, x))$$

$$(11b) \quad \frac{\partial}{\partial t} P^0(t, x) = -\frac{\tau}{\tau_1} u(t, x, 0) P^0(t, x) + \frac{\tau}{\tau_{-1}} (1 - P^0(t, x)).$$

og tilsvarende

$$(12a) \quad \alpha u_y(t, x, 1) = -\frac{\tau}{\tau_1} d \epsilon^2 u(t, x, 1) \gamma^1(x) P^1(t, x) + \frac{\tau}{\tau_{-1}} d \epsilon^2 \gamma^1(x) (1 - P^1(t, x))$$

$$(12b) \quad \frac{\partial}{\partial t} P^1(t, x) = -\frac{\tau}{\tau_1} u(t, x, 1) P^1(t, x) + \frac{\tau}{\tau_{-1}} (1 - P^1(t, x)).$$

Taylorrekspansasjon for $j = 0, 1$ for $u(t, x, y, \epsilon)$ og $P^j(t, x, \epsilon)$ gir

$$(13) \quad u(t, x, y, \epsilon) = u_0(t, x, y) + \epsilon u_1(t, x, y) + \epsilon^2 u_2(t, x, y) + \dots$$

og

$$(14) \quad P^j(t, x, \epsilon) = P_0^j(t, x) + \epsilon P_1^j(t, x) + \epsilon^2 P_2^j(t, x) + \dots$$

Setter vi u_0 inn i (10), får vi $u_{0t} = u_{0xx} + \frac{1}{\epsilon^2} u_{0yy}$. Når ϵ blir liten følger det at $u_{0yy} = 0$. Fra randvilkårene (11a) og (12a) har vi for liten $\epsilon > 0$ til at $u_{0y}(t, x, 0) = u_{0y}(t, x, 1) = 0$. Dermed er

$$u_0(t, x, y) = u_0(t, x).$$

For u_1 får vi tilsvarende at $u_{1yy} = 0$, $u_{1y}(t, x, 0) = u_{1y}(t, x, 1) = 0$ og at

$$u_1(t, x, y) = u_1(t, x).$$

Videre har vi for u_2 at

$$u_{0t} + \epsilon u_{1t} + \epsilon^2 u_{2t} = u_{0xx} + \epsilon u_{1xx} + \epsilon^2 u_{2xx} + \frac{1}{\epsilon^2} u_{0yy} + \frac{1}{\epsilon} u_{1yy} + u_{2yy}$$

som er med resultatene oppe

$$u_{0t} + \epsilon u_{1t} + \epsilon^2 u_{2t} = u_{0xx} + \epsilon u_{1xx} + \epsilon^2 u_{2xx} + u_{2yy},$$

og når $\epsilon \rightarrow 0$

$$u_{0t}(t, x) = u_{0xx}(t, x) + u_{2yy}(t, x, y).$$

Integrerer vi med hensyn på y

$$\int_0^1 u_{0t}(t, x) dy = \int_0^1 (u_{0xx}(t, x) + u_{2yy}(t, x, y)) dy$$

får vi integrert randbetingelsene

$$(15) \quad u_{0t}(t, x) = u_{0xx}(t, x) + u_{2y}(t, x, 1) - u_{2y}(t, x, 0).$$

Randvilkårene gir oss

$$u_{2y}(t, x, 0) = -\frac{\tau}{\tau_1 \alpha} du(t, x, 0) \gamma^0(x) P_0^0(t, x) - \frac{\tau}{\tau_{-1} \alpha} d\gamma^0(x) (1 - P_0^0(t, x))$$

og

$$u_{2y}(t, x, 1) = -\frac{\tau}{\tau_1 \alpha} du(t, x, 1) \gamma^1(x) P_0^1(t, x) - \frac{\tau}{\tau_{-1} \alpha} d\gamma^1(x) (1 - P_0^1(t, x)).$$

Vi kombinerer randvilkårene med (15)

$$\begin{aligned} u_{0t}(t, x) &= u_{0xx}(t, x) - \frac{\tau}{\tau_1 \alpha} d \left[u(t, x, 1) \gamma^1(x) P_0^1(t, x) - u(t, x, 0) \gamma^0(x) P_0^0(t, x) \right] \\ &\quad - \frac{\tau}{\tau_{-1} \alpha} \left[\gamma^1(x) (1 - P_0^1(t, x)) - \gamma^0(x) (1 - P_0^0(t, x)) \right]. \end{aligned}$$

Med $u \approx u_0$ og $P^j \approx P_0^j$ har vi

$$(16a) \quad \begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t}(t, x) &= \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}(t, x) - \frac{\tau}{\tau_1 \alpha} du(t, x) \left[\gamma^1(x) P^1(t, x) + \gamma^0(x) P^0(t, x) \right] \\ &\quad + \frac{\tau}{\tau_{-1} \alpha} d \left[\gamma^1(x) (1 - P^1(t, x)) + \gamma^0(x) (1 - P^0(t, x)) \right] \end{aligned}$$

$$(16b) \quad \frac{\partial P^0}{\partial t}(t, x) = -\frac{\tau}{\tau_1} u(t, x) P^0(t, x) + \frac{\tau}{\tau_{-1}} (1 - P^0(t, x))$$

$$(16c) \quad \frac{\partial P^1}{\partial t}(t, x) = -\frac{\tau}{\tau_1} u(t, x) P^1(t, x) + \frac{\tau}{\tau_{-1}} (1 - P^1(t, x)).$$

Da har vi redusert det todimensjonale oppsettet fra forrige seksjon til et éndimensjonalt problem. [18]

Denne tolkningen av synapsespalten i én dimensjon vil jeg modellere i seksjon 6.4. For å forklare den finite-element-metoden (FEM) vil jeg først benytte meg av enklere oppsett, der reseptorligningene gjelder på domenets rand og varmeligningen derfor er homogen.

4.5. Elliptiske og parabolske differensialligninger. Et elliptisk problem er på formen

$$\begin{aligned}\Delta u &= f \text{ i } \Omega \\ u &= 0 \text{ på } \partial\Omega\end{aligned}$$

Her er den første ligningen den elliptiske differensialligningen og den andre er randbetingelse. For at u skal være en løsning, må disse ligningene være oppfylte. Videre gjelder det for området $\Omega \in \mathbb{R}^n$, der $n \in \mathbb{N}^+$, og randen $\partial\Omega$ skal være glatt.

Det parabolske oppsettet skiller seg i u_t -leddet fra det elliptiske, og er på følgende form

$$\begin{aligned}u_t - \Delta u &= f \text{ i } \mathbb{R}^+ \times \Omega \\ u &= 0 \text{ på } \mathbb{R}^+ \times \partial\Omega \\ (17) \quad u(0, \cdot) &= v \text{ i } \Omega\end{aligned}$$

Oppsettene vi skal studere har en parabolisk natur. I tillegg til homogene Dirichlet-randbetingelser som vist her, vil jeg også bruke Neumann-randvilkår. I det følgende vil jeg forklare hvordan slike oppsett blir løst numerisk.

5. NUMERISK METODE

For at u skal være en løsning til et parabolisk problem, må den tilfredsstille den paraboliske ligningen i ethvert punkt i et område Ω og randbetingelsene på $\partial\Omega$. Det vil ikke alltid være mulig, og noen ganger for krevende å finne en slik løsning eksplisitt, og derfor brukes numeriske metoder i tilnærmingen av løsningen. I denne seksjonen vil jeg introdusere den endelige-element-metoden (FEM), som diskretiserer problemet med hensyn på romvariablene, og Crank-Nicolson-metoden for diskretisering med hensyn på tid. Jeg begynner med bakgrunnsteori for den svake formuleringen som er viktig fordi FEM baserer seg på den. Den brukes videre for eksempel for å bevise eksistens og entydighet av løsninger til ikke-lineære problemer.

5.1. Løsning av varmeligningen. En løsning $u \in C^2(\mathbb{R}^+ \times \Omega)$ kalles for en klassisk løsning. Dessverre vil ikke alle oppsett kunne løses med en funksjon i $C^2(\mathbb{R}^+ \times \Omega)$.

La $u \in C^1(\mathbb{R}^+ \times \Omega)$ og $\phi \in C_0^1(\Omega)$. Delvis integrasjon av $\int_{\Omega} \frac{\partial u}{\partial x_i} \phi \, dx$ gir

$$\int_{\Omega} \frac{\partial u}{\partial x_i} \phi = \int_{\partial\Omega} u \phi \cdot n_i - \int_{\Omega} u \frac{\partial \phi}{\partial x_i},$$

der n_i er den i -te komponenten til normalvektoren til v på randen. Siden $\phi = 0$ på $\partial\Omega$, følger det at

$$(18) \quad \int_{\Omega} \frac{\partial u}{\partial x} \phi = - \int_{\Omega} u \frac{\partial \phi}{\partial x}.$$

Med $u : \mathbb{R}^+ \rightarrow L^2(\Omega)$, er derimot ikke $\frac{\partial u}{\partial x_i}$ nødvendigvis veldefinert

$$L^p(\Omega) = \{u : (\int_{\Omega} |u(x)|^p dx)^{\frac{1}{p}} < \infty\}, \quad p \in \mathbb{Z}^+.$$

La nå $u \in L^2(\mathbb{R}^+, H_0^1(\Omega))$, men ikke nødvendigvis $u \notin C^1(\mathbb{R}^+ \times \Omega)$. Dersom det finnes en v med $v \in L^2(\Omega)$, slik at det for alle $\phi \in C_0^1(\Omega)$ gjelder at

$$- \int_{\Omega} u \frac{\partial \phi}{\partial x} = \int_{\Omega} v \phi \, dx,$$

da sier vi at v er den svake deriverte til u . Vi utvider $C^1(\Omega)$ med slike u og får rommet $H^1(\Omega)$ som kalles for et rom av funksjoner med svake derivert, et Sobolevrom [16]

$$H^1(\Omega) = \left\{ u \in L^2(\Omega) : \frac{\partial u}{\partial x_i} \in L^2(\Omega) \right\}.$$

Et underrom er definert som

$$H_0^1(\Omega) = \left\{ u \in H^1(\Omega) : \Gamma u = 0 \subset H^1(\Omega) \right\}.$$

Traseoperatoren Γ restrikerer en funksjon $v \in H^1(\Omega)$ til randen av området $\partial\Omega$, altså

$$\Gamma : H^1(\Omega) \rightarrow L^2(\partial\Omega).$$

For å kunne benytte oss av dette videre, utleder vi den svake formuleringen av den paraboliske ligningen. [15]

5.2. Den svake formuleringen. Den svake formuleringen får vi ved først å gange diffusjonsligningen med en glatt testfunksjon ϕ , og så å integrere. Testfunksjonen må være null på randen dersom det foreligger homogene Dirichlet-randbetingelser.

La $u \in C^2(\mathbb{R}^+ \times \Omega)$. Vi får først for alle $\phi \in C_0^1(\Omega)$

$$\left(\frac{\partial u}{\partial t} - \alpha \Delta u - f \right) \phi = 0.$$

Etter integrasjon er det

$$(19) \quad \int_{\Omega} \frac{\partial u}{\partial t} \phi \, dx - \int_{\Omega} \alpha \Delta u \phi \, dx - \int_{\Omega} f \phi \, dx = 0, \text{ for alle } \phi \in C_0^1(\Omega).$$

Green's formula gir

$$\int_{\Omega} \Delta u \phi \, dx = \int_{\partial\Omega} \frac{\partial u}{\partial n} \phi \, dx - \int_{\Omega} \nabla u \cdot \nabla \phi \, dx = - \int_{\Omega} \nabla u \cdot \nabla \phi \, dx,$$

hvor vi har benyttet oss av at ϕ er null på randen. Setter vi det inn i (19) får vi

$$\int_{\Omega} \frac{\partial u}{\partial t} \phi \, dx = - \int_{\Omega} \alpha \nabla u \cdot \nabla \phi \, dx + \int_{\Omega} f \phi \, dx, \text{ for alle } \phi \in C_0^1(\Omega).$$

Observerer vi så at $C_0^1(\Omega)$ er tett i $H_0^1(\Omega)$, altså $H_0^1 = \overline{C_0^1(\Omega)}$ og det gir oss den svake formuleringen

$$(20) \quad \int_{\Omega} \frac{\partial u}{\partial t} \phi \, dx = - \int_{\Omega} \alpha \nabla u \cdot \nabla \phi \, dx + \int_{\Omega} f \phi \, dx, \text{ for alle } \phi \in H_0^1(\Omega).$$

Vi ser at u ikke lenger trenger å deriveres to ganger for å løse ligningen. Som en følge har vi en løsning $u : \mathbb{R}^+ \rightarrow H_0^1(\Omega)$.

Setter nå

$$a(u, \phi) = \alpha \int_{\Omega} \nabla u \cdot \nabla \phi \, dx$$

og

$$(f, \phi) = \int_{\Omega} f \phi \, dx$$

slik at vi får to bilineære former. Den svake formuleringen av det paraboliske problemet er å finne $u(t) \in H_0^1(\Omega)$ slik at

$$(21) \quad (u_t, \phi) + a(u, \phi) = (f, \phi) \text{ for alle } \phi \in H_0^1(\Omega) \text{ og for alle } t \in \mathbb{R}^+.$$

Den bilineære formen a er et indreprodukt i H_0^1 . [16]

I det følgende blir den finite element metoden forklart.

5.3. FEM. Den endelige-element-metoden brukes for å finne tilnærmede numeriske løsninger for u .

FEM er basert på basisfunksjoner. Området Ω blir diskretisert og u approksimert ved hjelp av disse funksjonene. Løsningens nøyaktighet avhenger av valg av basisen, der stykkevis lineære funksjoner utgjør det enkleste tilfellet.

Vi definerer S_h som rommet bestående av slike stykkevis lineære funksjoner. For å tydeliggjøre fremgangsmåten i FEM, forholder vi oss først til det éndimensjonale tilfellet der området er et intervall $[a, b] \subseteq \mathbb{R}$. Dette blir delt opp i et endelig antall delintervaller som vi kaller for K_j . Snittpunktet mellom to nabointervaller kalles for noder z_i med $i = 1, \dots, N$, der N er antallet noder i Ω . Jo finere oppdelingen av intervallet er, jo større blir løsningens nøyaktighet.

Vi definerer et rom S_h som består av stykkevis lineære funksjoner, og projiserer løsningen ned på det rommet. Vi har $S_h = \{v \in C = C(\bar{\Omega}) : v \text{ lineær på enhver } K_j, v = 0 \text{ på } \partial\Omega\}$. $S_h(\Omega) \subset H_0^1(\Omega)$ fordi den deriverte til en lineær funksjon er konstant og kan dermed integres. Hattedfunksjonene $(\Phi_i)_{i=1}^N$ danner en basis for S_h , og karakterisert ved

$$\Phi_i(z_j) = \begin{cases} 1, & \text{hvis } i = j \\ 0, & \text{hvis } i \neq j, \end{cases}$$

og definert som

$$\Phi_i(x) = \begin{cases} \frac{x - z_{i-1}}{h}, & \text{når } (i-1)h \leq x \leq ih \\ 1 - \frac{x - z_i}{h}, & \text{når } ih \leq x \leq (i+1)h. \end{cases}$$

Enhver $v(t) \in S_h(\Omega)$ kan bli uttrykt som $v(t, x) = \sum_{i=1}^N v_i(t) \Phi_i(x)$ med $v_i(t) = v(t, x_i)$. Et endelig dimensjonalt problem er å finne $u_h \in S_h$

$$(22) \quad (u_{h,t}, \chi) + a(u_h, \chi) = (f, \chi), \text{ for alle } \chi \in S_h, \text{ og for alle } t \in \mathbb{R}^+.$$

I dette tilfellet er u_h approksimasjonen til løsningen u av det paraboliske oppsettet. Vi uttrykker $u_h(x, t) = \sum_{i=1}^N U_i(t) \Phi_i(x)$, hvor vi har separert variablene x og t . Videre benyttes Crank-Nicolson-metoden for også å diskretisere den semidiskrete u_h med hensyn på tid. Denne metoden forklares i seksjon 5.4.

For å finne den approksimerte løsningen på et parabolisk problem, skal vi dermed bruke følgende fremgangsmåte. Vi utleder den svake formuleringen, diskretiserer området, identifiserer et system av ordinære differensialligninger og diskretiserer dette med hensyn på tid. Dette eksemplifiserer jeg med det paraboliske problemet (17) med homogene Dirichlet-randbetingelser. [16]

5.3.1. Svak formulering. Testfunksjonene ϕ skal i dette tilfelle være null på randen og så følger den svake formuleringen fra (20).

5.3.2. Diskretisering av området. Vi diskretiserer området Ω med hensyn på romvariablene, og kan approksimere ethvert element i $S_h(\Omega)$ ved hjelp av basisen $(\Phi_j)_{j=2}^{N-1}$. I denne basisen er løsningen u uttrykt som $u_h(x, t) = \sum_{i=2}^{N-1} U_i(t) \Phi_i(x)$. Den svake formuleringen for u_h er

$$(23) \quad (u_{h,t}, \chi) + a(u_h, \chi) = (f, \chi), \text{ for alle } \chi \in S_h(\Omega), \text{ og for alle } t \in \mathbb{R}^+.$$

Ved Dirichlet-randbetingelser diskretiseres u i de indre nodene til $\bar{\Omega}$ fordi $u = 0$ på randen. Siden (23) skal gjelde for alle testfunksjoner $\chi \in S_h(\Omega)$, tester vi (23) med basisfunksjonene for $S_h(\Omega)$. Vi setter u_h inn i den svake formuleringen

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} \sum_{i=2}^{N-1} \dot{U}_i(t) \Phi_i(x) \Phi_j(x) \, dx + \int_{\Omega} \sum_{i=2}^{N-1} U_i(t) \frac{\partial \Phi_i(x)}{\partial x} \frac{\partial \Phi_j(x)}{\partial x} \, dx \\ = \int_{\Omega} f(t, x) \Phi_j(x) \, dx, \quad j = 2, \dots, N-1. \end{aligned}$$

5.3.3. System av ODE. Koeffisientene $U_i(t)$ til u_h trekkes utenfor integralet

$$\begin{aligned} \sum_{i=2}^{N-1} \dot{U}_i(t) \int_{\Omega} \Phi_j(x) \cdot \Phi_i(x) \, dx + \sum_{i=2}^{N-1} U_i(t) \int_{\Omega} \frac{\partial \Phi_j(x)}{\partial x} \frac{\partial \Phi_i(x)}{\partial x} \, dx \\ = \int_{\Omega} f(t, x) \Phi_j(x) \, dx, \text{ for } j = 2, \dots, N-1. \end{aligned}$$

Med

$$[M]_{i-1, j-1} = \int_{\Omega} \Phi_i(x) \Phi_j(x) \, dx,$$

$$[K]_{i-1, j-1} = \int_{\Omega} \frac{\partial \Phi_j(x)}{\partial x} \frac{\partial \Phi_i(x)}{\partial x} \, dx,$$

og

$$b_j = \int_{\Omega} f(t, x) \Phi_j(x), \quad j = 2, \dots, N-1$$

kan systemet av ordinære differensialligninger skrives som

$$\sum_{i=2}^{N-1} \dot{U}_{i-1}(t) [M]_{j-1, i-1} = - \sum_{i=2}^{N-1} U_{i-1}(t) [K]_{j-1, i-1} + b_j, \quad j = 2, \dots, (N-1) \quad (24)$$

M kalles for masse-, K for stivhetsmatrisen og b for lastvektoren.

5.4. Diskretisering av ODE. For å diskretisere problemet i tid, bruker vi Crank-Nicolson-metoden. Med $U_j^i = u(i\Delta t, (j-1)\Delta x)$ er metoden for det éndimensjonale tilfellet for $j = 2, \dots, N-1$

$$\frac{U_j^{i+1} - U_j^i}{\Delta t} = \frac{1}{2} \left(F_j^{i+1} \left(u, x, t, \frac{\partial u}{\partial x}, \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} \right) + F_j^i \left(u, x, t, \frac{\partial u}{\partial x}, \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} \right) \right).$$

[16]. Er funksjonen f uavhengig av tiden, gir Crank-Nicolson-metoden for vårt oppsett

$$M \frac{U^{i+1} - U^i}{\Delta t} = -K \frac{U^{i+1} + U^i}{2} + b$$

[16]. Avhengig av f , er systemet lineært eller ikkelineært. I det første tilfelle kan det løses for U^{i+1} direkte

$$U^{i+1} = (2M + \Delta t K)^{-1} (2M - \Delta t K) U^i + (2M + \Delta t K)^{-1} b.$$

Ikkelineære systemer vil jeg senere løse ved hjelp av Newtons metode.

6. MODELLERINGER I ÉN DIMENSJON

Videre vil vi se på numeriske tilnærminger av paraboliske problemer med forskjellige randbetingelser i én dimensjon. Dette kan eksempelvis modellere diffusjon av nevrotransmittere i et område $[a, b]$ der a representerer et punkt på den presynaptiske terminalen og b et punkt på den postsynaptiske siden. Når vi studerer diffusjon langs linjen mellom a og b , ser vi bort fra vertikalt til linjen rettede bevegelser. Slik diffusjon inngår i *wire transmission*. Starter vi med homogene Dirichlet-randbetingelser uten kildeledd blir det bare modellert en spredning av de nevrotransmitterne som allerede befinner seg i spalten. I et område med homogene Dirichlet-randbetingelser uten kildefunksjon i $\bar{\Omega}$, diffunderer molekylerne ut av domenet slik at likevektsstilstanden er en konsentrasjon på null i hele området. Homogene Neumann-randvilkår hindrer derimot nevrotransmittere i å forlate området. Ekvilibriumskonsentrasjon er derfor en gjennomsnittskonsentrasjon (se figur 7).

Vi vil også se på inhomogene randbetingelser som for eksempel kan brukes når nevrotransmitterutskilling i a og opptak av nevrotransmittere gjennom transportører i b blir modellert (se seksjon 6.3).

En annen tolkning av et éndimensjonalt oppsett er synapsespalten når synapsespaltens bredde eller høyde går mot en liten verdi (se seksjon 4.4). I det tilfellet ser vi i hovedsak på diffusjon som leder til *volume transmission*. Punktene a og b kan tolkes som punkter på enden av den synaptiske spalten eller punkter i det perisynaptiske rommet (se seksjon 6.4).

I de følgende eksemplene deler vi opp området, $\Omega = [a, b]$, homogent i $N-1$ delstrekninger av lengde $h = \frac{b-a}{N-1}$. Beregninger blir enklere når h ikke varierer mellom delintervallene men dette kreves ikke i metoden.

La nå $(z_i)_{i=1}^N$ være nodene i Ω sammen med randnodene. Hattefunksjonene uttrykkes slik

$$\Phi_i(x_j) = \begin{cases} \frac{x-z_{i-1}}{h}, & \text{hvis } x \in [z_{i-1}, z_i] \\ (1 - \frac{x-z_i}{h}), & \text{hvis } x \in [z_i, z_{i+1}] \\ 0, & \text{hvis } x \notin [z_{i-1}, z_{i+1}], \quad i, j = 2, \dots, N-1 \end{cases}$$

Ved Neumann-randvilkår vil hattefunksjonene i randnodene ikke være null.

Med slike hattefunksjoner beregnes elementene i massematrisen på følgende vis

$$\begin{aligned} [M]_{i-1,i-1} &= \int_{\Omega} \Phi_i(x) \Phi_i(x) \, dx = \int_0^h \left(\frac{x}{h}\right)^2 \, dx + \int_0^h \left(1 - \frac{x}{h}\right)^2 \, dx \\ &= \left[\frac{x^3}{3h^2}\right]_0^h + \left[x\right]_0^h - \left[\frac{x^2}{h}\right]_0^h + \left[\frac{x^3}{3h^2}\right]_0^h = \frac{h}{3} + h - h + \frac{h}{3} = \frac{2h}{3}, \quad i = 2, \dots, N-1. \\ [M]_{i,i-1} &= \int_{\Omega} \Phi_i(x) \Phi_{i-1}(x) \, dx \\ &= \int_0^h \frac{x}{h} \left(1 - \frac{x}{h}\right) \, dx = \left[\frac{x^2}{2h}\right]_0^h - \left[\frac{x^3}{3h^2}\right]_0^h = \frac{h}{2} - \frac{h}{3} = \frac{h}{6}, \quad i = 2, \dots, N-2. \end{aligned}$$

Indeksen til matrisen $[M]$ går fra 1 til $N-2$ selv om matrisen beregnes for nodene $(z_i)_{i=2}^{N-1}$. Forskjellen i indeksen til nabodiagonalen skyldes at denne har ett element mindre enn hoveddiagonalen.

Ved en lignende utregning ser vi at $[M]_{i,i-1} = [M]_{i-1,i}$ og at $[M]_{i,j} = 0$ med $j < i-1$ eller $j > i+1$. Dermed er M en tridiagonal matrise, en matrise med elementer ulik null bare på diagonalen og på de første nabodiagonalene. Matrisen K er av samme struktur men med andre koeffisienter. På diagonalen finner vi

$$[K]_{i-1,i-1} = \int_{\Omega} \frac{\partial \Phi_i(x)}{\partial x} \frac{\partial \Phi_i(x)}{\partial x} \, dx = \int_0^h \left(\frac{1}{h}\right)^2 \, dx + \int_0^h \left(-\frac{1}{h}\right)^2 \, dx = \left[\frac{2x}{h^2}\right]_0^h = \frac{2}{h}, \quad i = 2, \dots, N-1,$$

og på nabodiagonalen

$$[K]_{i,i-1} = [K]_{i-1,i} = -\frac{1}{h}.$$

6.1. Homogene Neumann-randbetingelser. Forskjellen mellom homogene Neumann-randbetingelser til homogene Dirichlet-randbetingelser, ligger i masse- og stivhetsmatrisen. I et Neumann-problem vil løsningens verdier i randnodene gå inn i disse matrisene. Hattefunksjonene i z_1 er

$$\Phi_1(x) = \begin{cases} 1 - \frac{x-z_i}{h}, & \text{hvis } x \in [z_i, z_{i+1}] \\ 0, & \text{hvis } x \notin [z_i, z_{i+1}], \end{cases}$$

og i z_N

$$\Phi_N(x) = \begin{cases} \frac{x-z_{i-1}}{h}, & \text{hvis } x \in [z_{i-1}, z_i] \\ 0, & \text{hvis } x \notin [z_{i-1}, z_i], \end{cases}$$

Med N noder i $\bar{\Omega}$ vil verdier i masse- og stivhetsmatrisene for randnodene være henholdsvis $M_{1,1} = M_{N,N} = \frac{h}{3}$ og $K_{1,1} = K_{N,N} = \frac{1}{h}$. De øvrige verdiene på diagonalen og nabodiagonalen er som beskrevet i begynnelsen av seksjon 6. Tolkningen av et problem med homogene Neumann-randbetingelser uten nevrotransmitterkilder i Ω er et område der flux over randen er lik null. Diffusjonsprosessen fører til en jevn fordeling av transmittere i Ω .

6.2. Inhomogene Neumann-randbetingelser. Et oppsett med inhomogene Neumann-randbetingelser forklarer jeg med et område $\Omega = [a, b]$ der transportørlikningene gjelder i node a og reseptorlikningene i node b .

Da har vi randvilkårene i a som

$$\alpha \nabla u \cdot n = -k_3 u \gamma^T P_a^T(t) + k_4 \gamma^T (1 - P_a^T(t))$$

og i b

$$(25) \quad \alpha \nabla u \cdot n = -k_1 u \gamma P_b^R(t) + k_2 \gamma (1 - P_b^R(t)).$$

Med $\frac{\partial u}{\partial n} = \nabla u \cdot n$, er den svake formuleringen

$$\begin{aligned} \int_{[a,b]} \frac{\partial}{\partial t} u \phi &= - \int_{[a,b]} \alpha \nabla u \cdot \nabla \phi - \frac{1}{\alpha} \left[-k_3 u(t, a) \gamma^T P_a^T(t) + k_4 \gamma^T (1 - P_a^T(t)) \right] \phi \\ &\quad - \frac{1}{\alpha} \left[-k_1 u(t, b) \gamma P_b^R(t) + k_2 \gamma (1 - P_b^R(t)) \right] \phi, \text{ for alle } \phi \in H^1(\Omega). \end{aligned}$$

Etter den sedvanlige prosedyren, diskretiserer vi området med basisen bestående av hattefunksjoner. Sannsynlighetene P_a^T og P_b^R trenger ikke å bli diskretisert på $\partial\Omega$ siden de kun eksisterer i henholdsvis ett punkt.

Da har vi for $j = 1, \dots, N$

$$\begin{aligned} \int_{[a,b]} \sum_{i=1}^N \dot{U}_i(t) \Phi_i(x) \Phi_j(x) \, dx &= - \int_{[a,b]} \alpha \sum_{i=1}^N U_i(t) \frac{\partial \Phi_i(x)}{\partial x} \frac{\partial \Phi_j(x)}{\partial x} \, dx \\ &\quad - \frac{1}{\alpha} \left[k_3 \gamma^T P_a^T(t) \sum_{i=1}^N U_i(t) \Phi_i(a) + k_4 \gamma^T (1 - P_a^T(t)) \right] \Phi_j(a) \\ &\quad - \frac{1}{\alpha} \left[k_1 \gamma P_b^R(t) \sum_{i=1}^N U_i(t) \Phi_i(b) + k_2 \gamma (1 - P_b^R(t)) \right] \Phi_j(b). \end{aligned}$$

Dette systemet av ordinære differensialligninger ønsker vi å formulere på matriseform.

Masse- og stivhetsmatrisen har vi fra seksjon 6.1 for homogene Neumann-randbetingelser. Videre får vi matriser for integralene som kommer frem av transportør- og reseptorlikningen og som evalueres i henholdsvis node a og b . For

$$-\frac{1}{\alpha} k_3 P_a^T(t) \sum_{i=1}^N U_i(t) \Phi_i(a) \Phi_j(a), \quad j = 1, \dots, N$$

matrisen være

$$[Q^a(P_a^T)]_{i,j} = \frac{1}{\alpha} \gamma^T P_a^T(t) \Phi_i(a) \Phi_j(a), \quad i, j = 1, \dots, N.$$

Siden $\Phi_1(a) = 1$ og $\Phi_i(a) = 0$, $i = 2, \dots, N$, er $Q^a(P_a^T)$ en matrise med elementer ulik null kun i første element. Tilsvarende er alle elementene til $Q^b(P_b^R)$ null bortsett fra $[Q^b(P_b^R)]_{N,N} = \frac{1}{\alpha} \gamma^T P_b^R(t)$.

Videre innfører vi for $-\frac{1}{\alpha} k_4 \gamma^T (1 - P_a^T(t)) \Phi_j(a)$ vektoren

$$d_j^a = \frac{1}{\alpha} \gamma^T \Phi_j(a).$$

Da er $d^a \in \mathbb{R}^N$ en vektor med $d_1^a = \frac{1}{\alpha} \gamma^T$ og $d_j^a = 0$, $j \neq 1$, mens $d^b \in \mathbb{R}^N$ er en vektor $d_N^b = \frac{1}{\alpha} \gamma$ og $d_j^b = 0$, $j \neq N - 1$.

Det resulterer i et system av ordinære differensialligninger uttrykt på matriseform

$$M \dot{U}(t) = -K U(t) - k_3 Q^a(P_a^T) U_1(t) + [k_4(1 - P_a^T(t))] d^a - k_1 Q^b(P_b^R) U_N(t) + [k_2(1 - P_b^R(t))] d^b$$

Vi må også ha med ligningene som oppdaterer P_b^R og P_a^T i tid

$$(26) \quad \begin{aligned} \frac{\partial P_a^T(t)}{\partial t} &= -k_3 u P_a^T(t) + (k_4 + k_5)(1 - P_a^T(t)), \\ \frac{\partial P_b^R(t)}{\partial t} &= -k_1 u P_b^R(t) + k_2(1 - P_b^R(t)). \end{aligned}$$

Siden disse bare diskretiseres med hensyn på tid, integrerer vi dem nå inn i systemet av ordinære differensialligninger. La

$$X(t) = \begin{bmatrix} U(t) \\ P_a^T(t) \\ P_b^R(t) \end{bmatrix}, \quad \hat{M} = \begin{bmatrix} M & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}, \quad \hat{K} = \begin{bmatrix} K & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

$$\begin{aligned} \hat{Q}^a(X) &= \begin{bmatrix} Q^a(P_a^T) & 0 & 0 \\ 0 & U_1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad \hat{Q}^b(X) = \begin{bmatrix} Q^b(P_b^R) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & U_N \end{bmatrix}, \quad \hat{d}^a = \begin{bmatrix} d^a \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}, \quad \hat{e}^a = \begin{bmatrix} e^0 \\ 1 \\ 0 \end{bmatrix}, \\ \hat{d}^b &= \begin{bmatrix} d^b \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix}, \quad \text{der } e_j = 0, \quad j = 1, \dots, N. \end{aligned}$$

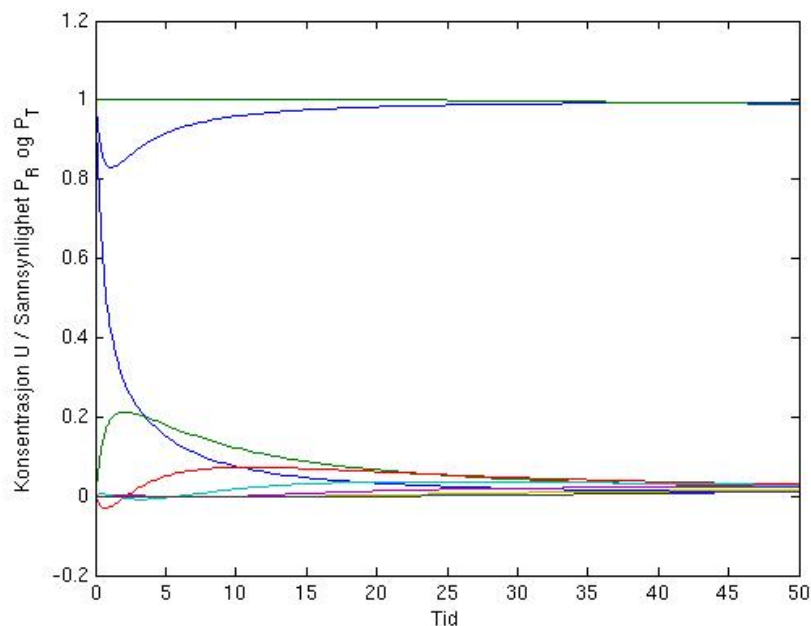
Da er systemet

$$\begin{aligned} \hat{M} \dot{X}(t) &= -\alpha \hat{K} X(t) - k_3 \hat{Q}^a(X(t)) X(t) + k_4(1 - X_{N+1}(t)) \hat{d}^a \\ &+ (k_4 + k_5)(1 - X_{N+1}(t)) \hat{e}^a - k_1 \hat{Q}^b(X(t)) X(t) + [k_2(1 - X_{N+2}(t))] \hat{d}^b. \end{aligned}$$

Her er $\hat{Q}^a(X) X(t)$ og $\hat{Q}^b(X) X(t)$ ikkelineære ledd i systemet av ordinære differensialligninger. Jeg bruker Matlab-verktøyet ode45 til å løse systemet (se figur 5). Metoden er basert på en Runge-Kutta-metode med fire steg, som beregner løsningen med en feil av orden fire. Systemet av ordinære differensialligninger diskretiseres også ved hjelp av Crank-Nicolson-metoden med tidskritt Δt og med $X^n = X(n\Delta t)$

$$\begin{aligned} \hat{M} \frac{X^{n+1} - X^n}{\Delta t} &= -\alpha \hat{K} \frac{X^{n+1} + X^n}{2} - k_3 \frac{\hat{Q}^a(X^{n+1}) X^{n+1} + \hat{Q}^a(X^n) X^n}{2} \\ &+ k_4 \left(1 - \frac{X_{N+1}^{n+1} + X_{N+1}^n}{2}\right) \hat{d}^a + (k_4 + k_5) \left(1 - \frac{X_{N+1}^{n+1} + X_{N+1}^n}{2}\right) \hat{e}^a \\ &- k_1 \frac{\hat{Q}^b(X^{n+1}) X^{n+1} + \hat{Q}^b(X^n) X^n}{2} + k_2 \left(1 - \frac{X_{N+2}^{n+1} + X_{N+2}^n}{2}\right) \hat{d}^b. \end{aligned}$$

Dette systemet løser jeg med MatLab-verktøyet fsolve som er basert på Newton's metode [7]. For å kunne gjøre det, subtraherer jeg ligningen med $\hat{M} \frac{X^{n+1} - X^n}{\Delta t}$ og kaller den venstre siden for $F = 0$. Verktøyet fsolve i Matlab finner røttene til F og dermed



Figur 5: 1D modell som viser diffusjon av nevrotransmittere i fem interne noder og to randnoder fra en startkonsentrasjon $U(0) = [1, 0, 0, 0, 0, 0]$. Grafene øverst viser P_a^T og P_b^R i randnodene a og b henholdsvis med startsannsynlighetene $P_a^T(0) = P_b^R(0) = 1$; $\alpha = 0.3$, $k_1 = k_2 = k_3 = k_4 = k_5 = 0.5$, $h = 1$.

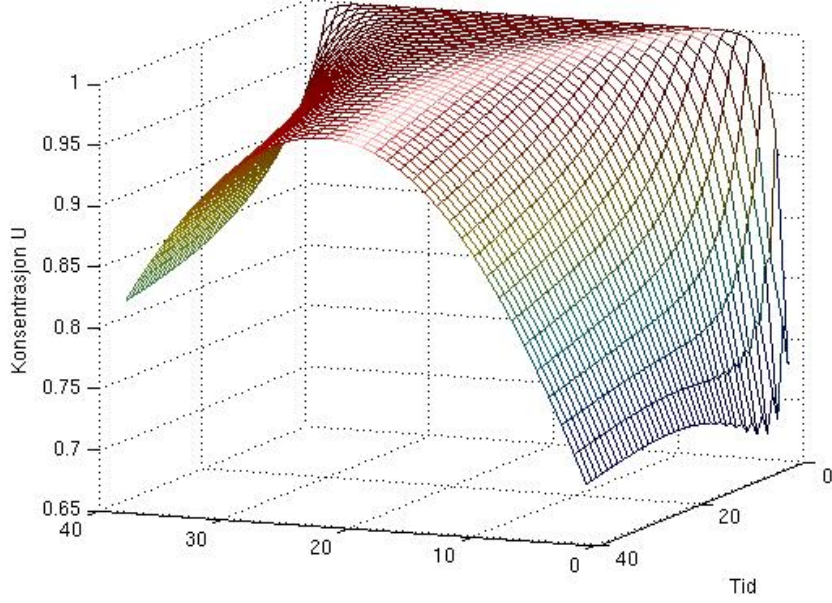
løsningen X_{n+1} [1]. Jeg plotter løsningene U i figur 6 for 40 tidskritt. Plottet viser hvordan nevrotransmitterkonsentrasjonen minker fortest i node a som en følge av transportørenes aktivitet der (se høyre siden av grafen). Her kan nevrotransmittere kun forlate området ved hjelp av transportørene.

6.2.1. Test av programmet. I denne seksjonen testes programmet for feil.

Denne oppgaven belyser fem forskjellige type render. Vi har homogene Dirichlet- og Neumann-randbetingelser, inhomogene Dirichlet-vilkår og reseptor- og transporterligninger som er inhomogene Neumann-randvilkår. I området har vi med unntak av seksjon 6.4 ingen kilder i Ω , og det medfører at problemene over vil konvergere mot en typisk likevektstilstand. La for likevektstilstanden transmitterkonsentrasjon i Ω betegnes som u_{eq} , sannsynligheten for at en reseptor er ledig for P_{eq}^R , og sannsynligheten for at en transportør er ledig for P_{eq}^T .

Ved homogene Dirichlet-randbetingelser et sted på randen vil transmitterne diffundere ut av domenet og $u_{eq} = 0$. Homogene Neumann-randvilkår gjør at nevrotransmittere ikke kan forlate området. Transportørene ved randen kan føre transmittere ut av domenet og derfor vil $u_{eq} = 0$ (se figur 5). Finnes kun reseptorer ved randen, er antall nevrotransmittere som kan binde seg til disse og dermed også flux av molekyler ut av domenet begrenset. Det er et resultat av at en opptatt reseptor må slippe en transmitter inn i domenet igjen for å bli ledig. Disse påstander følger imidlertid intuitivt og blir ikke bevist her.

Jeg vil i det følgende regne ut u_{eq} og P_{eq}^R for et område med reseptorer ved randen, gitt



Figur 6: 1D modell som viser diffusjon av neurotransmittere i 40 interne noder og to randnoder fra en startkonsentrasjon $U_i(0) = 1$, $i = 1, \dots, N$ over 40 tidsskritt; $\alpha = 0.1$, $k_1 = k_2 = 0.2$, $k_3 = k_4 = 0.5$, $k_5 = 1$, $\Delta t = 0.1$, $h \approx 0.25$.

at oppsettet konvergerer mot en likevektstilstand. Ser på oppsettet

$$(27a) \quad u_t - \alpha \Delta u = 0 \text{ i } \mathbb{R}^+ \times \Omega,$$

$$(27b) \quad \frac{\partial P^R}{\partial t} = -k_1 u \gamma P^R + k_2 \gamma (1 - P^R) \text{ på } \mathbb{R}^+ \times \partial\Omega,$$

$$(27c) \quad \alpha \nabla u \cdot n = -k_1 u P^R + k_2 (1 - P^R) \text{ på } \mathbb{R}^+ \times \partial\Omega,$$

$$(27d) \quad u(0, x) = v \text{ i } \Omega.$$

og antar at når $t \rightarrow \infty$, så vil oppsettet konvergere mot det elliptiske homogene Laplace-problemet

$$(28a) \quad -\alpha \Delta u_{eq} = 0 \text{ i } \Omega,$$

$$(28b) \quad \frac{\partial P_{eq}^R}{\partial t} = 0 \text{ på } \partial\Omega,$$

$$(28c) \quad \alpha \nabla u_{eq} \cdot n = 0 \text{ på } \partial\Omega.$$

Ved (27b) og (28b) følger at

$$(29) \quad k_1 u_{eq} P_{eq}^R = k_2 (1 - P_{eq}^R).$$

La antall neurotransmittere som er bundet til en reseptor ved ekvilibrium være M_{eq}^R og ved $t = 0$ M_0^R . I seksjon 4.4 definerte vi M_0 for antall neurotransmittere i Ω ved $t = 0$. Likevektskonsentrasjon er lik antall neurotransmittere ved $t = 0$, minus transmittere som binder seg til reseptorer, og delt på området

$$(30) \quad u_{eq} = \frac{M^0 - (M_{eq}^R - M_0^R)}{vol(\Omega)}.$$

Antall transmittere som binder seg til reseptorer fra $t = 0$ til likevekten er nådd er da lik $M_{eq}^R - M_0^R$. Videre står vol for volum i \mathbb{R}^3 , for areal i \mathbb{R}^2 og for lengde i \mathbb{R} . Mengden $M_{eq}^R - M_0^R$

kan uttrykkes som flux q av nevrotransmittere over randen $\partial\Omega$; vi har

$$M_{eq}^R - M_0^R = - \lim_{T \rightarrow \infty} \int_0^T \int_{\partial\Omega} q \cdot n \, dx dt$$

som ved den første diffusjonsloven til Fick er

$$= - \lim_{T \rightarrow \infty} \alpha \int_0^T \int_{\partial\Omega} \nabla u \cdot n \, dx dt$$

og ved (27b) og (27c) er

$$= - \lim_{T \rightarrow \infty} \int_{\partial\Omega} \int_0^T \gamma \frac{\partial P^R(t, x)}{\partial t} \, dt dx.$$

Løsning av integralet gir

$$= \int_{\partial\Omega} \gamma (P^R(0, x) - P_{eq}^R) \, dx,$$

som sammen med (29) gir

$$k_1 \frac{M_0 - \int_{\partial\Omega} \gamma (P^R(0, x) - P_{eq}^R) \, dx}{vol(\Omega)} P_{eq}^R = k_2 (1 - P_{eq}^R).$$

I kjøringene vil vi ha gitt k_1 , k_2 , γ , M_0 , M_0^R og $P^R(0, x)$ og da kan det løses for P_{eq}^R . Likevektskonsentrasjonen er da

$$u_{eq} = \frac{k_2 (1 - P_{eq}^R)}{k_1 P_{eq}^R}.$$

Nå er vi i stand til å sjekke om programmet fra seksjon 6.2 fungerer. Vi erstatter transportørene i node a med homogene Neumann-randbetingelser. La $[a, b] \in \mathbb{R}$ være av lengde ti enheter $vol(\Omega) = 10$. La $k_1 = 1$, $k_2 = 1$, $\gamma(b) = 1$, $P_R(0, b) = 1$ og $M_0 = 1$. Da er M^R evaluert i b

$$M^R = \gamma(b) (1 - P_{eq}^R(b))$$

og ved (29) og (30) er

$$\begin{aligned} k_1 \frac{M_0 - \gamma(b) (1 - P_{eq}^R(b))}{vol(\Omega)} P_{eq}^R(b) &= k_2 (1 - P_{eq}^R(b)) \\ \frac{1(1 - P_{eq}^R(b))}{10} P_{eq}^R(b) &= (1 - P_{eq}^R(b)) \\ \frac{P_{eq}^R(b)}{10} P_{eq}^R(b) &= (1 - P_{eq}^R(b)) \end{aligned}$$

og gir

$$(P_{eq}^R)^2 + 10P_{eq}^R - 10 = 0.$$

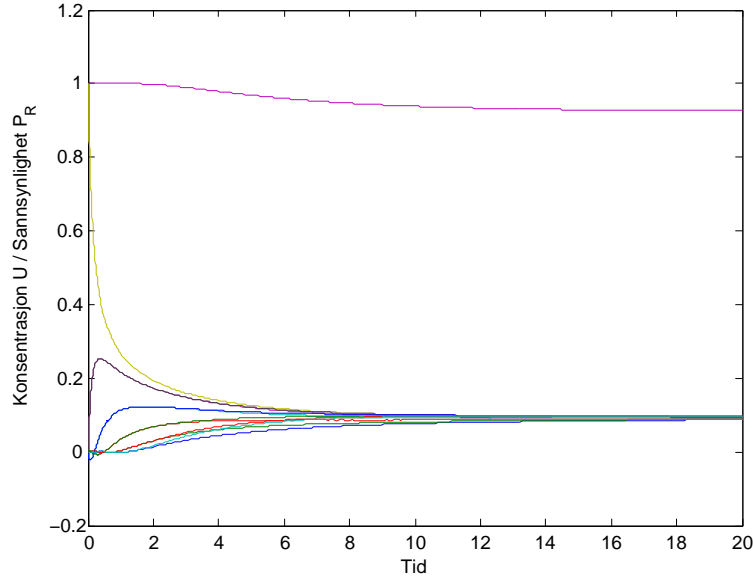
Dette løser $P_{eq}^R = 0.916$, og det igjen gir $u_{eq} = 0.0916$.

Programmet gir med $N = 11$ verdier for konstantene, $P_{eq}^R = 0.922$ og $U_{eq} = 0.092$ (se figur 8).

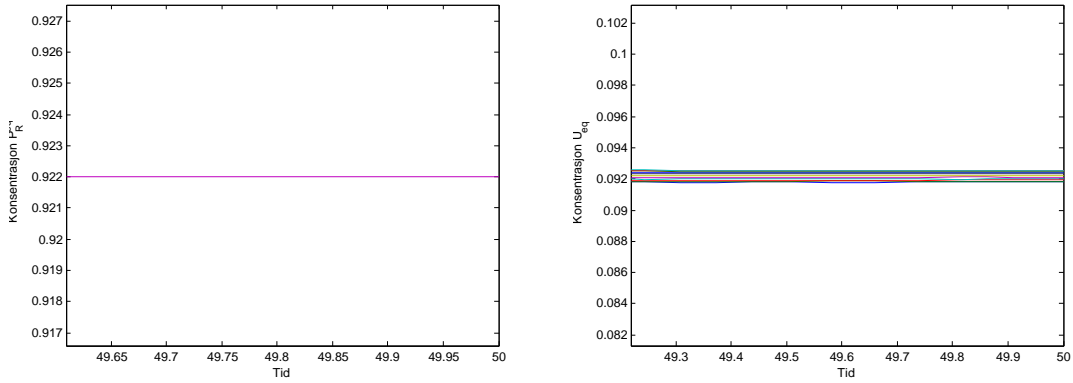
6.3. Inhomogene Dirichlet- og Neumann-randbetingelser. Det inhomogene Dirichlet-problemet forklarer jeg med et eksempel der nevrotransmittere blir skilt ut i node a , og blir ført ut av området via transportørene i node b . I node a simulerer en funksjon $g(t) = \kappa(\sin(\beta t) + 1)$ transmitterutskilling i form av inhomogene Dirichlet-randbetingelser. Node b utstyres med Neumann-randvilkår, transportørligningene som i forrige seksjon. Området er $\Omega = [a, b]$ med a på den presynaptiske og b på den postsynaptiske siden.

Da skal løsningen u tilfredsstillende den svake formuleringen

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} \frac{\partial}{\partial t} u \phi \, dx &= - \int_{\Omega} \alpha \nabla u \cdot \nabla \phi \, dx + \int_{\partial\Omega} \frac{\partial u}{\partial n} \phi \, dx, \quad \forall \phi \in H^1(\Omega), \phi(b) = 0. \\ \int_{\Omega} \frac{\partial}{\partial t} u \phi \, dx &= - \int_{\Omega} \alpha \nabla u \cdot \nabla \phi \, dx - \frac{1}{\alpha} \left[k_3 u \gamma^T P^T + k_4 \gamma^T (1 - P^T) \right] \phi, \quad \text{for alle } \phi \in H^1(\Omega), \end{aligned}$$



Figur 7: 1D modell som viser diffusjon av nevrotransmittere i fem interne noder og to randnoder fra en startkonsentrasjon $U(0) = [0, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 0]$. Kurven øverst viser P_b^R i randnoden b med startsannsynlighet $P_b^R(0) = 1$; $N = 11$.



Figur 8: Venstre graf viser P_{eq}^R og høyre graf U_{eq} ; $N = 11$.

der $\phi(b) = 0$. Diskretisering av rommet gjøres som i seksjon 5.3.2. Funksjonen $g(t)$ og $P^T(t)$ trenger ikke bli diskretisert i rom siden de er definert i randpunkter til et endimensjonalt område. Node z_1 står for randpunktet a , og node z_N for b

$$\int_{\Omega} \sum_{i=1}^N \dot{U}_i(t) \Phi_i(x) \Phi_j(x) \, dx = -\alpha \int_{\Omega} \sum_{i=1}^N U_i(t) \frac{\partial \Phi_i(x)}{\partial x} \frac{\partial \Phi_j(x)}{\partial x} \, dx$$

$$+ \frac{1}{\alpha} \left[-k_3 \sum_{i=1}^N \dot{U}_i(t) \Phi_i(x) \gamma^T P^T(t) + k_4 \gamma^T (1 - P^T(t)) \right] \Phi_j(x), \quad j = 2, \dots, N.$$

Indexen j teller fra 2 opp til N fordi vi i randnode a har Dirichlet-randvilkår mens i randnode b Neumann-randvilkår. Vi får ekstra ledd som kommer fra node a

$$\begin{aligned} & \int_{\Omega} \sum_{i=2}^N \dot{U}_i(t) \Phi_i(x) \Phi_j(x) \, dx + \int_{\Omega} \dot{U}_1(t) \Phi_1(x) \Phi_j(x) \, dx \\ &= -\alpha \int_{\Omega} \sum_{i=2}^N U_i(t) \frac{\partial \Phi_i(x)}{\partial x} \frac{\partial \Phi_j(x)}{\partial x} \, dx - \int_{\Omega} U_1(t) \frac{\partial \Phi_1(x)}{\partial x} \frac{\partial \Phi_j(x)}{\partial x} \, dx \\ &+ \frac{1}{\alpha} \left[-k_3 \sum_{i=1}^N \dot{U}_i(t) \Phi_i(x) \gamma^T P^T(t) + k_4 \gamma^T (1 - P^T(t)) \right] \Phi_j(x), \quad j = 2, \dots, N. \end{aligned}$$

Ekstra leddet, som resulterer fra massematrisen, skrives som en vektor

$$M_{j-1}^a(t) = \int_{\Omega} \dot{U}_1(t) \Phi_1(x) \Phi_j(x) \, dx, \quad j = 2, \dots, N.$$

Vi observerer at $\Phi_1(x) \Phi_j(x) = 0$ for $j = 3, \dots, N$, så i a -noden er

$$M_1^a(t) = \int_{\Omega} \dot{U}_1(t) \Phi_1(x) \Phi_2(x) \, dx = \int_0^h (1 - \frac{x}{h}) \dot{U}_1(t) \frac{x}{h} \, dx = \dot{U}_1(t) \frac{h}{6}$$

eneste element som er ulik null og $U_1(t) = g(t) = 0.1(\sin(\beta t) + 1)$, der $\beta \in \mathbb{R}$. Ved liknende regning får vi en vektor resulterende fra stivhetsmatrisen med første element ulik null

$$K_1^a(t) = \int_{\Omega} \dot{U}_1(t) \frac{\partial \Phi_1(x)}{\partial x} \frac{\partial \Phi_2(x)}{\partial x} \, dx = -\frac{1}{h} U_1(t).$$

Masse- og stivhetsmatrisene regnes ut med hensyn til de forskjellige randvilkårene mens $Q^b(P^T)$ og d^b har vi for reseptorer fra seksjon 6.2 og med små justeringer gjelder de transportørene. Med

$$X(t) = \begin{bmatrix} U(t) \\ P^T(t) \end{bmatrix}, \quad \hat{M} = \begin{bmatrix} M & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad \hat{K} = \begin{bmatrix} K & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix}$$

$$\begin{aligned} \hat{Q}^b(X(t)) &= \begin{bmatrix} Q^b(P^T(t)) & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix}, \quad \hat{M}^a(t) = \begin{bmatrix} M^a(t) \\ 0 \end{bmatrix}, \quad \hat{K}^a(t) = \begin{bmatrix} K^a(t) \\ 0 \end{bmatrix}, \quad \hat{d}^b = \begin{bmatrix} d^b \\ 0 \end{bmatrix}, \\ \hat{e}^b &= \begin{bmatrix} e^b \\ 1 \end{bmatrix}, \end{aligned}$$

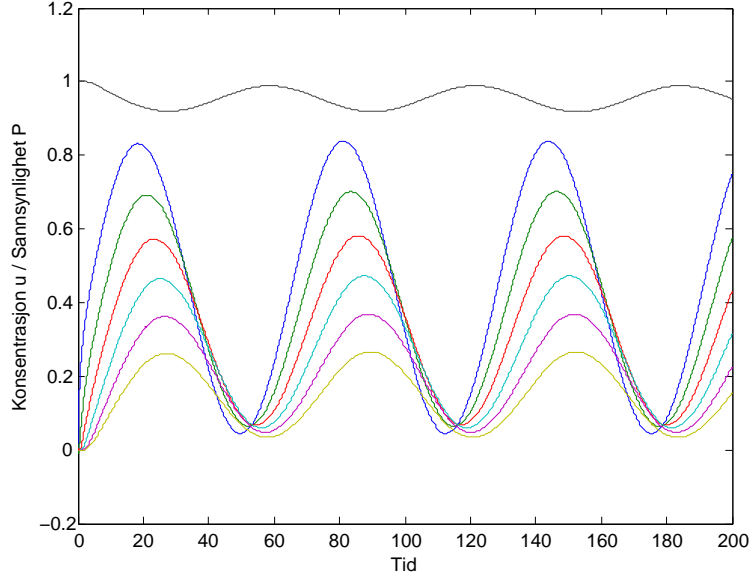
der $e_i^b = 0$, $i = 1, \dots, N$. Dette blir til et system av ordinære differensialligninger

$$\begin{aligned} & \hat{M} \dot{X}(t) + \hat{M}^a(t) = \\ & -\alpha \hat{K} X(t) - \alpha \hat{K}_\alpha(t) - k_3 \hat{Q}^b(P^T(t)) X(t) + [k_4(1 - X_{N+1}(t))] \hat{d}^b + (k_4 + k_5)(1 - X_{N+1}(t)) \hat{e}^b. \end{aligned}$$

Ved Crank-Nicolson-metoden er den fullstendige diskretiseringen

$$\begin{aligned} \hat{M} \frac{X^{n+1} - X^n}{\Delta t} + \frac{\hat{M}^{a,n+1} - \hat{M}^{a,n}}{\Delta t} &= -\alpha \hat{K} \frac{X^{n+1} + X^n}{2} - \alpha \frac{\hat{K}^{a,n+1} + \hat{K}^{a,n}}{2} \\ &\quad - k_3 \frac{\hat{Q}^b(X^{n+1}) X^{n+1} + \hat{Q}^b(X^n) X^n}{2} \\ &\quad + k_4 \left(1 - \frac{X_{N+1}^{n+1} + X_{N+1}^n}{2}\right) \hat{d}^b + (k_4 + k_5) \left(1 - \frac{X_{N+1}^{n+1} + X_{N+1}^n}{2}\right) \hat{e}^b. \end{aligned}$$

Som en tolkning av synapsespalten hadde det vært naturlig å velge reseptorligningene i b , men da hadde nevrotransmittere hopet seg opp i Ω . I figur 9 ser vi at transportørene er i balanse med nevrotransmitterutskilling, slik at transmitterkonsentrasjon over tid er den samme. Transmitterkonsentrasjonen i node a er kurven med størst amplitude, mens kurven med minst amplitude tilsvarer node b . Figuren viser en forsinkelse i amplitudene grunnet diffusjonsprosessen, og som kan forandres ved forskjellig valg av diffusjonskoeffisienten α . Den øverste kurven viser sannsynligheten for ledige transportører. Denne svinger litt forsinket og



Figur 9: 1D modell som viser diffusjon av nevrotransmittere i seks interne noder fra en startkonsentrasjon $v = [0, 0, 0, 0, 0, 0]$. Den øvere grafen viser P^T i randnode b med startsannsynlighet $P^T(0, b) = 1$; $\alpha = 0.8$, $k_3 = k_4 = 0.5$, $k_5 = 1$, $\kappa = 0.4$, $\beta = 0.1$.

motsatt av konsentrasjonene på grunn av avhengigheten av transmitterkonsentrasjonene i node b .

6.4. Inhomogent parabolisk oppsett med homogene Dirichlet-randbetingelser. Her tar jeg opp igjen utledningene fra seksjon 4.4. Når synapsespaltens høyde og bredde går mot null, får vi et endimensjonalt tilfelle, der reseptorligningene fra den pre- og postsynaptiske siden integreres inn i domenet som om de var en kildefunksjon. I seksjon 4.4 er oppsettet utledet som følger

$$\begin{aligned}\frac{\partial u}{\partial t}(t, x) &= \frac{\partial^2 u}{x^2}(t, x) - \frac{\tau}{\tau_1} du(t, x) \left[\gamma^1(x) P^{R1}(t, x) + \gamma^0(x) P^{R0}(t, x) \right] \\ &\quad + \frac{\tau}{\tau_{-1}} d \left[\gamma^1(x) (1 - P^{R1}(t, x)) + \gamma^0(x) (1 - P^{R0}(t, x)) \right] \\ \frac{\partial P^{R0}}{\partial t}(t, x) &= -\frac{\tau}{\tau_1} u(t, x) P^{R0}(t, x) + \frac{\tau}{\tau_{-1}} (1 - P^{R0}(t, x)) \\ \frac{\partial P^{R1}}{\partial t}(t, x) &= -\frac{\tau}{\tau_1} u(t, x) P^{R1}(t, x) + \frac{\tau}{\tau_{-1}} (1 - P^{R1}(t, x)).\end{aligned}$$

Som regel er det ikke reseptorer på den presynaptiske siden, og derfor ser jeg bort fra de ligningene som oppdaterer P^{R1} , og P^{R1} -leddet i randbetingelsen. Når vi i tillegg skriver $k_1 = \frac{\tau}{\tau_1}$, $k_2 = \frac{\tau}{\tau_{-1}}$ og $d = 1$, har vi

$$(31) \quad \frac{\partial u}{\partial t}(t, x) = \Delta u(t, x) - k_1 u(t, x) \gamma(x) P^R(t, x) + k_2 \gamma(x) (1 - P^R(t, x))$$

$$(32) \quad \frac{\partial P^R}{\partial t}(t, x) = -k_1 u(t, x) P^R(t, x) + k_2 (1 - P^R(t, x))$$

Vi ser at i (31) er

$$f(t, x) = -k_1 u(t, x) \gamma(x) P^R(t, x) + k_2 \gamma(x) (1 - P^R(t, x))$$

et kildeledd.

Randen til oppsettet tenker vi oss å være så langt utenfor synapsen at vi kan sette konsentrasjonen av neurotransmittere lik null, og velger der homogene Dirichlet-randbetingelser. Modellen skal beskrive diffusjon av neurotransmittere ut av synapsespalten, den delen av neurotransmitteres diffusjon som kan inngå i *volume transmission*.

Vi observerer at P^R varierer i både tid og rom, og at det kreves en svak formulering og diskretisering av P^R i rom. Dermed trengs det en basis av stykkevis lineære funksjoner som kan approksimere P^R . Vi velger funksjonene $(\Psi_i)_{i=1}^N$ som er karakterisert ved

$$\Psi_i(z_j) = \begin{cases} 1, & \text{hvis } i = j \\ 0, & \text{hvis } i \neq j, \end{cases}$$

og definert som $\Psi_i(x) = 1$, $(i-1)h + \frac{h}{2} \leq x \leq ih + \frac{h}{2}$ og ellers null.

P^R kan nå uttrykkes ved hjelp av denne basisen og koeffisientene $(\sigma_i(t))_{i=1}^N$.

$$P^R(x, t) = \sum_{i=1}^N \sigma_i(t) \Psi_i(x).$$

Reseptorfordelingen $\gamma(x)$ varierer langs x men er konstant i tid. For å diskretisere γ i $\partial\Omega$, bruker vi også $(\Psi_i)_{i=1}^N$. La γ_i være koeffisienten til γ i node z_i . Da diskretiseres γ i $\partial\Omega$ som

$$\gamma = \sum_{i=1}^N \gamma_i \Psi_i(x).$$

Jeg velger å gjøre den svake formuleringen og diskretiseringen i rom for (31) først og så for (32), før jeg kombinerer dem i ligningssystemet av ordinære differensialligninger.

Den svake formuleringen for u er

$$\int_{\Omega} \frac{\partial}{\partial t} u \phi = - \int_{\Omega} \alpha \nabla u \cdot \nabla \phi + \frac{1}{\alpha} \int_{\partial\Omega} [-k_1 u \gamma P^R + k_2 \gamma (1 - P^R)] \phi, \text{ for alle } \phi \in H_0^1(\Omega).$$

Diskretiseringen i rom gir den samme masse- og stivhetsmatrisen for u_h som i det homogene Dirichlet-problemet. Her vises bare diskretiseringen av kildeleddet.

Kildeleddet blir skrevet ut som tre integraler

$$\int_{\Omega} f \phi = -\frac{k_1}{\alpha} \int_{\Omega} u \gamma P^R \phi + \frac{k_2}{\alpha} \int_{\Omega} \gamma \phi - \frac{k_2}{\alpha} \int_{\Omega} \gamma P^R \phi, \text{ for alle } \phi \in H_0^1(\Omega).$$

Det første integralet diskretiseres til

$$\begin{aligned} \frac{1}{\alpha} \int_{\Omega} u(x, t) P^R(x, t) \Phi_k(x) &= \frac{1}{\alpha} \int_{\Omega} \sum_{i=1}^N \sigma_i(t) \Psi_i(x) \sum_{m=1}^N \gamma_m \Psi_m(x) \sum_{j=2}^{N-1} U_j(t) \Phi_k(x) \Phi_j(x) \\ &= \frac{1}{\alpha} \sum_{i=1}^N \sum_{j=2}^{N-1} \gamma_i \sigma_i(t) U_j(t) \int_{\Omega} \Psi_i(x) \Phi_k(x) \Phi_j(x), \quad k = 2, \dots, N-1, \end{aligned}$$

der

$$\sum_{i=1}^N \sigma_i(t) \Psi_i(x) \sum_{m=1}^N \gamma_m \Psi_m(x) = \sum_{i=1}^N \gamma_i \sigma_i(t) \Psi_i(x).$$

Det blir videre til

$$[Q(P^R)]_{k-1, j-1} U_j(t) = \frac{1}{\alpha} \sum_{i=1}^N \gamma_i \sigma_i(t) U_j(t) \int_{\Omega} \Psi_i(x) \Phi_k(x) \Phi_j(x) \, dx, \quad j, k = 2, \dots, N-1.$$

$Q(P^R)$ blir en tridiagonal matrise og regnes ut på følgende måte

$$[Q(P^R)]_{k-1,j-1} = \frac{1}{\alpha} \sum_{i=1}^N \gamma_i \sigma_i(t) \int_{\Omega} \Psi_i(x) \Phi_k(x) \Phi_j(x) \, dx, \quad j, k = 2, \dots, N-1.$$

Det følger utregningene av elementene til $Q(P^R)$

$$\begin{aligned} [Q(P^R)]_{j-1,j-1} &= \frac{1}{\alpha} \sum_{i=1}^N \gamma_i \sigma_i(t) \int_{[a,b]} \Psi_i(x) \Phi_j(x) \Phi_j(x) \, dx \\ &= \frac{1}{\alpha} \gamma_{j-1} \sigma_{j-1}(t) \int_0^{\frac{h}{2}} 1 \frac{x}{h} \frac{x}{h} \, dx + \frac{1}{\alpha} \gamma_j \sigma_j(t) \int_0^{\frac{h}{2}} 1 \left(\frac{1}{2} + \frac{x}{h}\right) \left(\frac{1}{2} + \frac{x}{h}\right) \, dx \\ &\quad + \frac{1}{\alpha} \gamma_j \sigma_j(t) \int_0^{\frac{h}{2}} 1 \left(1 - \frac{x}{h}\right) \left(1 - \frac{x}{h}\right) \, dx + \frac{1}{\alpha} \gamma_{j+1} \sigma_{j+1}(t) \int_0^{\frac{h}{2}} 1 \left(\frac{1}{2} - \frac{x}{h}\right) \left(\frac{1}{2} - \frac{x}{h}\right) \, dx \\ &= \frac{h}{24\alpha} [\gamma_{j-1} \sigma_{j-1}(t) + 14\gamma_j \sigma_j(t) + \gamma_{j+1} \sigma_{j+1}(t)], \quad j = 2, \dots, N-1. \end{aligned}$$

Elementene på nabodiagonalen

$$\begin{aligned} [Q(P^R)]_{j,j-1} &= \frac{1}{\alpha} \sum_{i=1}^N \gamma_i \sigma_i(t) \int_{[a,b]} \Psi_i(x) \Phi_j(x) \Phi_{j-1}(x) \, dx \\ &= \frac{1}{\alpha} \gamma_{j-1} \sigma_{j-1}(t) \int_0^{\frac{h}{2}} 1 \frac{x}{h} \left(1 - \frac{x}{h}\right) \, dx + \frac{1}{\alpha} \gamma_j \sigma_j(t) \int_0^{\frac{h}{2}} 1 \left(\frac{1}{2} + \frac{x}{h}\right) \left(\frac{1}{2} - \frac{x}{h}\right) \, dx \\ &= \frac{h}{12\alpha} [\gamma_{j-1} \sigma_{j-1}(t) + \gamma_j \sigma_j(t)], \quad j = 2, \dots, N-2, \end{aligned}$$

og

$$\begin{aligned} [Q(P^R)]_{j-1,j} &= \frac{1}{\alpha} \sum_{i=1}^N \gamma_i \sigma_i(t) \int_{[a,b]} \Psi_i(x) \Phi_j(x) \Phi_{j+1}(x) \, dx \\ &= \frac{1}{\alpha} \gamma_j \sigma_j(t) \int_0^{\frac{h}{2}} 1 \cdot \left(1 - \frac{x}{h}\right) \frac{x}{h} \, dx + \frac{1}{\alpha} \gamma_{j+1} \sigma_{j+1}(t) \int_0^{\frac{h}{2}} 1 \left(\frac{1}{2} - \frac{x}{h}\right) \left(\frac{1}{2} + \frac{x}{h}\right) \, dx \\ &= \frac{h}{12\alpha} [\gamma_j \sigma_j(t) + \gamma_{j+1} \sigma_{j+1}(t)], \quad j = 2, \dots, N-2. \end{aligned}$$

Siden $Q(P^R)$ er avhengig av P^R og U , er leddet ikkelineær.

Det andre integralet

$$\frac{1}{\alpha} \int_{\Omega} \sum_{i=1}^N \gamma_i \Psi_i(x) \Phi_j(x) \, dx \quad \text{for } j = 2, \dots, N-1,$$

gir en vektor c , der

$$\begin{aligned} c_{j-1} &= \frac{1}{\alpha} \sum_{i=1}^N \gamma_i \int_{\Omega} \Psi_i(x) \Phi_j(x) \, dx \\ &= \frac{1}{\alpha} \gamma_{j-1} \int_0^{\frac{h}{2}} \frac{x}{h} \, dx + \frac{1}{\alpha} \gamma_j \int_0^{\frac{h}{2}} \left(\frac{1}{2} + \frac{x}{h}\right) \, dx + \frac{1}{\alpha} \gamma_j \int_0^{\frac{h}{2}} \left(1 - \frac{x}{h}\right) \, dx + \frac{1}{\alpha} \gamma_{j+1} \int_0^{\frac{h}{2}} \left(\frac{1}{2} - \frac{x}{h}\right) \, dx \\ &= \frac{1}{8\alpha} [\gamma_{j-1} + 6\gamma_j + \gamma_{j+1}]. \end{aligned}$$

For det tredje integralet

$$\frac{1}{\alpha} \int_{\Omega} \sum_{i=1}^N \gamma_i \sigma_i(t) \Psi_i(x) \Phi_j(x) \, dx \quad \text{for } j = 2, \dots, N-1,$$

lager vi en vektor $d(P^R)$ slik at

$$\begin{aligned} d(P^R)_{j-1} &= \frac{1}{\alpha} \sum_{i=1}^N \gamma_i \sigma_i(t) \int_{[a,b]} \Psi_i(x) \Phi_j(x) \, dx = \frac{1}{\alpha} \gamma_{j-1} \sigma_{j-1}(t) \int_0^{\frac{h}{2}} 1 \frac{x}{h} \, dx \\ &+ \frac{1}{\alpha} \gamma_j \sigma_j(t) \int_0^{\frac{h}{2}} 1 \left(\frac{1}{2} + \frac{x}{h} \right) \, dx + \frac{1}{\alpha} \gamma_j \sigma_j(t) \int_0^{\frac{h}{2}} 1 \left(1 - \frac{x}{h} \right) \, dx + \frac{1}{\alpha} \gamma_{j+1} \sigma_{j+1}(t) \int_0^{\frac{h}{2}} 1 \left(\frac{1}{2} - \frac{x}{h} \right) \, dx \\ &= \frac{h}{8\alpha} [\gamma_{j-1} \sigma_{j-1}(t) + 6\gamma_j \sigma_j(t) + \gamma_{j+1} \sigma_{j+1}(t)] \text{ for } j = 2, \dots, N-1. \end{aligned}$$

Den svake formuleringen for P^R er

$$\int_{\Omega} \frac{\partial}{\partial t} P^R \psi = -k_1 \int_{\Omega} u P^R \psi + k_2 \int_{\Omega} \psi - k_2 \int_{\Omega} P^R \psi, \text{ for alle } \psi \in H^1(\Omega).$$

Fremgangsmåten for å regne ut \bar{M} , $\bar{Q}(U)$ og \bar{c} er som over men med basisen $(\Psi_i)_{i=1}^N$. Som en følge av at basisfunksjonene Ψ ikke overlapper hverandre, får vi elementer ulik null kun på diagonalen

$$[\bar{M}]_{i,i} = \int_{\Omega} \Psi_i(x) \Psi_i(x) \, dx = \int_0^h 1 \, dx = h, \quad i = 2, \dots, N-1,$$

og

$$[\bar{M}]_{1,1} = [\bar{M}]_{N,N} = \frac{h}{2}.$$

Videre er

$$\begin{aligned} [\bar{Q}(U)]_{1,1} &= U_2(t) \int_{[a,b]} \Phi_2(x) \Psi_1(x) \Psi_1(x) \, dx = U_2(t) \int_0^{\frac{h}{2}} \frac{x}{h} \, dx = U_2(t) \frac{h}{8}, \\ [\bar{Q}(U)]_{2,2} &= \sum_{j=2}^3 U_j(t) \int_{[a,b]} \Phi_j(x) \Psi_2(x) \Psi_2(x) \, dx = \frac{h}{8} [6U_2(t) + U_3(t)], \\ [\bar{Q}(U)]_{i,i} &= \sum_{j=2}^{N-1} U_j(t) \int_{[a,b]} \Phi_j(x) \Psi_i(x) \Psi_i(x) \, dx = U_{i-1}(t) \int_0^{\frac{h}{2}} \left(\frac{1}{2} - \frac{x}{h} \right) \, dx \\ &+ U_i(t) \int_0^{\frac{h}{2}} \left(\frac{1}{2} + \frac{x}{h} \right) \, dx + U_i(t) \int_0^{\frac{h}{2}} \left(1 - \frac{x}{h} \right) \, dx + U_{i+1}(t) \int_0^{\frac{h}{2}} \frac{x}{h} \, dx \\ &= \frac{h}{8} [U_{i-1}(t) + 6U_i(t) + U_{i+1}(t)], \quad i = 3, \dots, N-2. \\ [\bar{Q}(U)]_{N-1,N-1} &= \sum_{j=N-2}^{N-1} U_j(t) \int_{[a,b]} \Phi_j(x) \Psi_{N-1}(x) \Psi_{N-1}(x) \, dx = \frac{h}{8} [6U_{N-1}(t) + U_{N-2}(t)], \end{aligned}$$

og

$$\begin{aligned} [\bar{Q}(U)]_{N,N} &= U_{N-1}(t) \int_{[a,b]} \Phi_{N-1}(x) \Psi_N(x) \Psi_N(x) \, dx = U_{N-1}(t) \int_0^{\frac{h}{2}} \left(\frac{1}{2} - \frac{x}{h} \right) \, dx \\ &= U_{N-1}(t) \frac{h}{8}. \end{aligned}$$

Vektor \bar{c} er

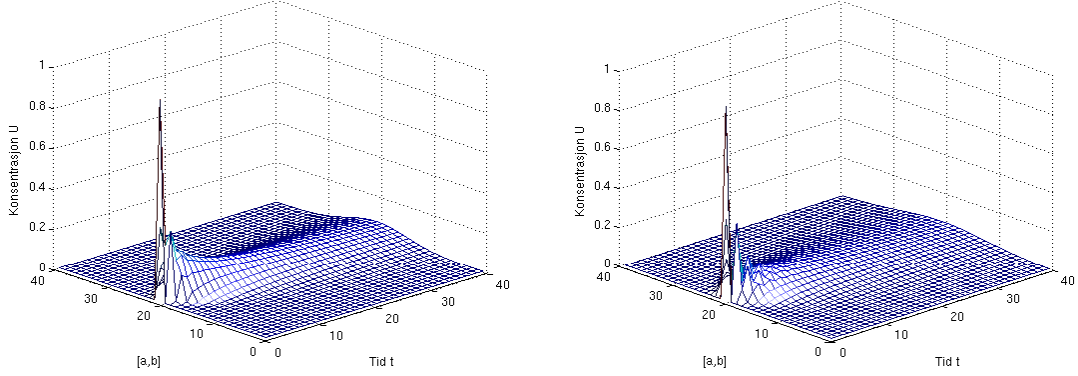
$$\bar{c}_i = \int_0^h \Psi_i(x) \, dx = \int_0^h 1 \, dx = h, \quad i = 2, \dots, N-1,$$

og for randnodene

$$\bar{c}_1 = \bar{c}_N = \frac{h}{2}.$$

$\int_a^b P^R(t, x) \psi \, dx$ gir den samme matrisen som massematrisen \bar{M} . Hele oppsettet blir til

$$\begin{aligned} \bar{M} \dot{U} &= -KU - k_1 Q(P^R)U + k_2 (c - d(P^R)) \\ \bar{M} \dot{P}^R &= -k_1 Q(U)P^R + k_2 (\bar{c} - \bar{M}P^R). \end{aligned}$$



Figur 10: Begge grafene viser nevrotransmitterutskilling i midten av den synaptiske spalten; til venstre med diffusjonskoeffisient $\alpha = 0.5$ og til høyre med $\alpha = 1$; $\gamma = 0$, $k_1 = k_2 = 0.5$, $\Delta t = 0.1$, $h = 0.5$.

$$:= \beta \circ \gamma - (-1)^{|\beta||\gamma|} \gamma \circ \beta$$

Definisjon 6.1. The Hochschild differential $\delta^n : C^n \rightarrow C^{n+1}$ with respect to α is defined by

$$\begin{aligned} (\delta^n \phi)(a_0, \dots, a_n) &= a_0 \phi(a_1, \dots, a_n) + \sum_{i=1}^n (-1)^i \phi(a_0, \dots, a_{i-1} a_i, \dots, a_n) \\ &\quad + (-1)^{n+1} \phi(a_0, \dots, a_{n-1}) a_n. \end{aligned}$$

With the commutator bracket we can simplify this expression to

$$\begin{aligned} (\delta^n \phi)(a_0, \dots, a_n) &= a_0 \phi(a_1, \dots, a_n) - \phi(a_0, \dots, a_{n-1}) a_n \\ &\quad - (-1)^{|\phi|} \sum_{i=1}^n (-1)^i \phi(a_0, \dots, a_{i-1} a_i, \dots, a_n) \\ &= \alpha \circ \phi - (-1)^{|\phi|} \phi \circ \alpha \\ &= [\alpha, \phi]. \end{aligned}$$

Dette skriver vi til ett system med følgende matriser

$$X(t) = \begin{bmatrix} U(t) \\ P^R(t) \end{bmatrix}, \hat{M} = \begin{bmatrix} M & 0 \\ 0 & \bar{M} \end{bmatrix}, \hat{K} = \begin{bmatrix} K & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix}, \hat{D} = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & \bar{M} \end{bmatrix}$$

$$\hat{Q}(X) = \begin{bmatrix} Q(P^R) & 0 \\ 0 & \bar{Q}(U) \end{bmatrix}, \hat{c} = \begin{bmatrix} c \\ \bar{c} \end{bmatrix}, \hat{d}(X) = \begin{bmatrix} d(P^R) \\ 0 \end{bmatrix}$$

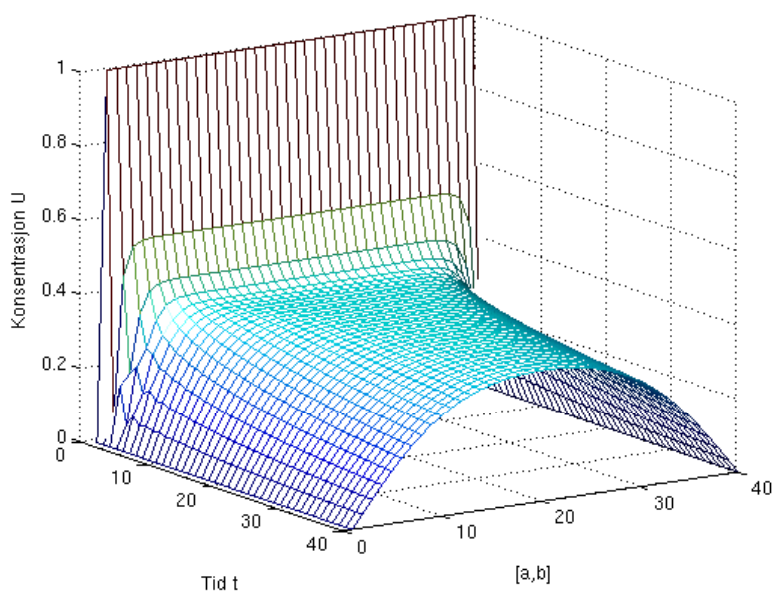
Da får vi systemet av ordinære differensiallikninger

$$\begin{aligned} \hat{M} \dot{X}(t) &= -\hat{K} X(t) \\ -k_1 \hat{Q}(X) X(t) + k_2 \hat{c} - k_2 \hat{d}(X) - k_2 \hat{D} X(t). \end{aligned}$$

Diskretisert ved hjelp av Crank-Nicolson-metoden

$$\begin{aligned} \hat{M} \frac{X^{n+1} - X^n}{\Delta t} &= -\hat{K} \frac{X^{n+1} + X^n}{2} \\ -k_1 \frac{\hat{Q}(X^{n+1}) X^{n+1} + \hat{Q}(X^n) X^n}{2} + k_2 \hat{c} - k_2 \frac{\hat{d}(X^{n+1}) + \hat{d}(X^n)}{2} - k_2 \hat{D} \frac{X^{n+1} + X^n}{2}. \end{aligned}$$

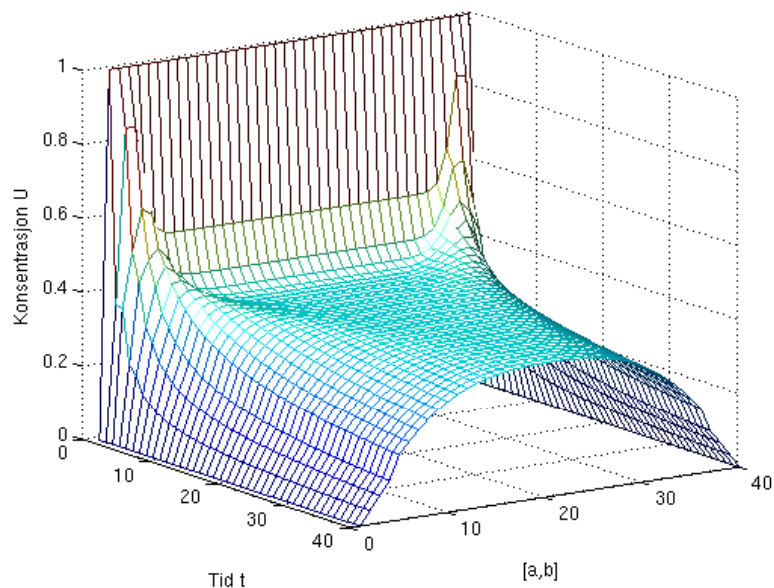
I figur 10 ser vi hvordan nevrotransmittere sprer seg fortere langs den synaptiske spalten jo



Figur 11: Nevrotransmitterkonsentrasjon over tid ved en startkonsentrasjon i de indre nodene på $U_i(0) = 1$ og en jevn reseptorfordeling $\gamma_i = 1$, $i = 2, \dots, N-1$; $\alpha = 1$, $k_1 = k_2 = 0.5$, $\Delta t = 0.2$, $h = 1$.

større diffusjonskoeffisienten α er.

Figurene 11 og 12 viser til like oppsett med reseptorfordelingen som eneste forskjell. I området



Figur 12: Nevrotransmitterkonsentrasjon over tid ved en startkonsentrasjon i de indre nodene på $U_i(0) = 1$, $i = 2, \dots, N-1$ og en reseptorfordeling $\gamma_i = 1$, $i = 5, \dots, N-4$ og ellers null; $\alpha = 1$, $k_1 = k_2 = 0.5$, $\Delta t = 1$, $h = 1$.

til figur 12 er det reseptorer kun i midten, noe som etter kort tid resulterer i en lavere transmitterkonsentrasjon i midten enn ved randen.

7. MODELLERINGER I TO DIMENSJONER

Denne seksjonen gir en introduksjon til FEM og modelleringer av synapsespalten i to dimensjoner.

Som område Ω velger jeg et rektangel med sidene a , b , c og d og hjørner A , B , C og D . Hvis vi tenker oss dette plassert i første kvadrant av et todimensjonalt koordinatsystem med et hjørne i origo, deles rektangelet i x-retning i $N_1 - 1$ like store deler h og tilsvarende i y-retning i $N_2 - 1$ like store deler l . På denne måten får vi et grid $T_{h,l}$ som består av $N = N_1 \cdot N_2$ noder totalt. Ved delranden a tenker vi oss reseptorer oppløst og velger derfor randbetingelsene fra seksjon 4.3. Delrandene b, c og d utstyres med homogene Dirichlet-vilkår. Vi nummererer nodene som inngår i beregningene z_i for $i = 1, \dots, (N_1 - 2) \cdot (N_2 - 1)$ og får derfor ikke med oss nodene som ligger på b, c og d . La videre $N_n = (N_1 - 2) \cdot (N_2 - 1)$.

Diskretiseringen av u gjøres ved hjelp av stykkevis lineære basisfunksjoner definert som $\Upsilon(x, y) = \Phi^*(x)\Phi'(y)$, $\Phi^*, \Phi' \in \text{span}(\Phi_i)_{i=1}^N$, og karakterisert som

$$\Upsilon_i(z_j) = \begin{cases} 1, & \text{hvis } i = j \\ 0, & \text{hvis } i \neq j[15]. \end{cases}$$

For P^R og γ på randen $\partial\Omega$ vil jeg bruke basisfunksjonene ψ slik de er definert i seksjon 6.4. Videre er de svake formuleringene:

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} \frac{\partial u}{\partial t} \Upsilon &= -\alpha \int_{\Omega} \nabla u \cdot \nabla \Upsilon + \int_a \nabla u \cdot n \Upsilon, \\ \text{for alle } \Upsilon &\in H^1(\Omega), \text{ der } \Upsilon(z_j) = 0, \text{ og } z_j \in (b \cup c \cup d) \\ \int_{\Omega} \frac{\partial P^R}{\partial t} \psi &= k_1 \int_a u P^R \psi + k_2 \int_a \psi - k_2 \int_a P^R \psi, \text{ for alle } \psi \in H^1(a). \end{aligned}$$

Vi diskretiserer i rommet med de basisfunksjonene nevnt over, og benytter oss av at

$$\sum_{i=1}^{N_1} \sigma_i(t) \Psi_i(x) \sum_{m=1}^{N_1} \gamma_m \Psi_m(x) = \sum_{i=1}^{N_1} \gamma_i \sigma_i(t) \Psi_i(x).$$

For å gjøre indekseringen lettere velger vi å betrakte de to hjørnenodene $\{z_A, z_B \in a\}$ til $T_{h,l}$ for seg, siden disse inngår i beregningene av P^R , men ikke i løsningen U . Da er

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} \sum_{k=1}^{N_n} \dot{U}_k(t) \Upsilon_k(x, y) \Upsilon_j(x, y) \, dy dx &= - \int_{\Omega} \alpha \sum_{k=1}^{N_n} U_k(t) \nabla \Upsilon_k(x, y) \cdot \nabla \Upsilon_j(x, y) \, dy dx \\ &+ \frac{1}{\alpha} \int_a \left[\sum_{k=1}^{N_n} U_k(t) \Upsilon_k(x, y) \left(-k_1 [\gamma_A \sigma_A(t) \Psi_A(x) + \sum_{i=1}^{N_1-2} \gamma_i \sigma_i(t) \Psi_i(x) + \gamma_B \sigma_B(t) \Psi_B(x)] \right) \right. \\ &\left. + k_2 \left(\gamma_A (1 - \sigma_A(t)) \Psi_A(x) + \sum_{i=1}^{N_1-2} \gamma_i (1 - \sigma_i(t)) \Psi_i(x) + \gamma_B (1 - \sigma_B(t)) \Psi_B(x) \right) \right] \Upsilon_j(x, y) \, dy dx \end{aligned}$$

for $j = 1, \dots, N_n$ og

$$\begin{aligned} &\int_a \left[\dot{\sigma}_A(t) \Psi_A(x) + \sum_{i=1}^{N_1-2} \dot{\sigma}_i(t) \Psi_i(x) + \dot{\sigma}_B(t) \Psi_B(x) \right] \Psi_j(x) \, dx \\ &= -k_1 \int_a \left[\sigma_A(t) \Psi_A(x) + \sum_{i=1}^{N_1-2} \sigma_i(t) \Psi_i(x) + \sigma_B(t) \Psi_B(x) \right] \sum_{k=1}^{N_n} U_k(t) \Upsilon_k(x, y) \Psi_j(x) \, dx \\ &\quad + k_2 \int_a \Psi_j(x) \, dx - k_2 \int_a \left[\sigma_A(t) \Psi_A(x) + \sum_{i=1}^{N_1-2} \sigma_i(t) \Psi_i(x) + \sigma_B(t) \Psi_B(x) \right] \Psi_j(x) \, dx \end{aligned}$$

for $j = A, 2, \dots, N_1 - 1, B$

I det følgende beregner vi matriser og vektorer for å kunne skrive opp et system av ordinære differensialligninger.

Massematrisen M regnes ut slik

$$[M]_{k,j} = \int_{\Omega} \Upsilon_k(x, y) \Upsilon_j(x, y) \, dydx, \quad j, k = 1, \dots, N_n$$

For å gjøre utregningen av elementene til de enkelte matrisene lettere, reduseres beregningene til et rektangel, E , i griddet $T_{h,l}$ [12]. For hvert hjørne i rektangelet har vi en basisfunksjon. La hjørnene i E være nodene $\{z_i\}_{i=1}^4$ og la $0 \leq x \leq h$ og $0 \leq y \leq l$. De fire basisfunksjonene er

$$\begin{aligned} \Upsilon_1(x, y) &= \Phi_1^*(x) \Phi_1'(y) = (1 - \frac{x}{h})(1 - \frac{y}{l}) \\ \Upsilon_2(x, y) &= \frac{x}{h}(1 - \frac{y}{l}) \\ \Upsilon_3(x, y) &= \frac{x}{h} \frac{y}{l} \\ \Upsilon_4(x, y) &= (1 - \frac{x}{h}) \frac{y}{l}. \end{aligned}$$

Vi regner først ut massematrisen restriktet til rektangelet $[M]^E$

$$[M]_{1,1}^E = \int_0^h \int_0^l \Upsilon_1(x, y) \Upsilon_1(x, y) \, dydx = \frac{hl}{9}.$$

Ved tilsvarende regning ser vi at

$$[M]_{1,1}^E = [M]_{2,2}^A = [M]_{3,3}^A = [M]_{4,4}^A.$$

For randnoder $z_j \in a$ har vi

$$[M]_{j,j} = 2 \frac{hl}{9},$$

og for indre noder $z_j \in \Omega \setminus \partial\Omega$ er

$$[M]_{j,j} = 4 \frac{hl}{9}.$$

Tilbake i rektangelet E er de andre relasjonene av interesse for å kunne regne ut elementer i M som ikke ligger på diagonalen

$$[M]_{1,2}^E = \int_0^h \int_0^l \Upsilon_1(x, y) \Upsilon_2(x, y) \, dydx = \frac{hl}{18},$$

og får samme resultater fra

$$[M]_{2,3}^E = [M]_{3,4}^E = [M]_{1,4}^E = \frac{hl}{18}.$$

Det gjenstår bare

$$[M]_{1,3}^E = [M]_{2,4}^E = \int_0^h \int_0^l \Upsilon_2(x, y) \Upsilon_4(x, y) \, dydx = \frac{hl}{36}.$$

For å få elementene til M kombineres elementene fra M^E etter overlapp av de todimensjonale hattefunksjonene.

Siden oppdateringsligningen for P^R gjelder kun på randen a , er massematrisen \bar{M} derfor for $N = N_1$ på samme form som for det éndimensjonale tilfellet med P^R som kildefunksjon over hele intervallet (se seksjon 6.4). Dermed har vi en $N_n \times N_n$ -matrise M og en $N_1 \times N_1$ -matrise \bar{M} .

Stivhetsmatrisen

Stivhetsmatrisen er gitt ved

$$[K]_{k,j} = \int_{\Omega} \nabla \Upsilon_k(x, y) \cdot \nabla \Upsilon_j(x, y) \, dydx, \quad j, k = 1, \dots, N_n$$

Som for massematrisen regner vi først ut stivhetsmatrisen restriktet til rektangelet $[K]^E$.

$$\begin{aligned}\nabla \Upsilon_1(x, y) &= \nabla \Phi_1^*(x) \cdot \nabla \Phi_1'(y) = \nabla \left(\left(1 - \frac{x}{h}\right) \left(1 - \frac{y}{l}\right) \right) = \left(-\frac{x}{h} + \frac{y}{hl}, -\frac{1}{l} + \frac{x}{hl} \right) \\ \nabla \Upsilon_2(x, y) &= \nabla \left(\frac{x}{h} \left(1 - \frac{y}{l}\right) \right) = \left(\frac{x}{h} - \frac{y}{hl}, -\frac{x}{hl} \right) \\ \nabla \Upsilon_3(x, y) &= \nabla \left(\frac{x}{h} \frac{y}{l} \right) = \left(\frac{y}{hl}, \frac{x}{hl} \right) \\ \nabla \Upsilon_4(x, y) &= \nabla \left(\left(1 - \frac{x}{h}\right) \frac{y}{l} \right) = \left(-\frac{x}{hl}, \frac{1}{l} - \frac{x}{hl} \right).\end{aligned}$$

$$[K]_{1,1}^E = \int_0^h \int_0^l \nabla \Upsilon_1(x, y) \cdot \nabla \Upsilon_1(x, y) \, dy dx = \frac{l}{3h} + \frac{h}{3l}.$$

Ved tilsvarende regning ser vi at

$$[K]_{1,1}^E = [K]_{2,2}^E = [K]_{3,3}^E = [K]_{4,4}^E.$$

For randnoder $z_j \in a$ har vi

$$[K]_{j,j} = 2 \left(\frac{l}{3h} + \frac{h}{3l} \right),$$

og for indre noder $z_j \in \Omega \setminus \partial\Omega$ er

$$[K]_{j,j} = 4 \left(\frac{l}{3h} + \frac{h}{3l} \right).$$

Tilbake i rektangelet E er de andre relasjonene av interesse for å kunne regne ut elementer i K som ikke ligger på diagonalen

$$[K]_{1,2}^E = \int_0^h \int_0^l \nabla \Upsilon_1(x, y) \cdot \nabla \Upsilon_2(x, y) \, dy dx = \frac{h}{6l} - \frac{l}{3h},$$

og finner videre at $[K]_{1,2}^E = [K]_{2,3}^E$. Vi får følgende resultater for

$$[K]_{3,4}^E = [K]_{1,4}^E = \frac{l}{6h} - \frac{h}{3l}.$$

Det gjenstår bare

$$[K]_{1,3}^E = [K]_{2,4}^E = \int_0^h \int_0^l \nabla \Upsilon_2(x, y) \cdot \nabla \Upsilon_4(x, y) \, dy dx = -\frac{h}{6l} - \frac{l}{6h}$$

Elementene til K^E kombineres som over for massematrisen for å få stivhetsmatrisen K .

Matrisene $Q(P^R)$ og $\bar{Q}(U)$

Disse to matrisene regnes ut som i seksjon 6.4 siden det som er en kildefunksjon over hele området i én dimensjon blir til Neumann-randbetingelser på én side av et rektangulært område Ω i to dimensjoner. Utregningene for $Q(P^R)$, $\bar{Q}(U)$, c , \bar{c} , $d(P^R)$ og \bar{D} ligger på dem utført i seksjon 6.4, men dimensjonene på vektorene og matrisene er annerledes.

På delranden $a \subseteq \partial\Omega$ er $y = 0$ og de første N_1 nodene ligger på denne delranden $z_i \in a \subseteq \partial\Omega$ og for disse er $\Upsilon(z) = \Phi^*(x)\Phi'(0) = \Phi^*(x)$. Da har vi

$$[Q(P^R)]_{k,j} = \frac{1}{\alpha} \int_a \left[\gamma_A \sigma_A(t) \Psi_A(x) + \sum_{i=1}^{N_1-2} \gamma_i \sigma_i(t) \Psi_i(x) + \gamma_B \sigma_B(t) \Psi_B(x) \right] \Phi_k^*(x) \Phi_j^*(x) \, dx,$$

$j, k = 1, \dots, N_1 - 2$.

For P^R er det

$$[\bar{Q}(U)]_{i+1,m+1} = \sum_{j=1}^{N_1-2} U_j(t) \int_a \Phi_j^*(x) \Psi_m(x) \Psi_i(x) \, dx, \quad i, m = 0, \dots, N_1 - 1,$$

hvor med $i = 0$ menes hjørnenode A , og med $i = N - 1$ hjørnenode B .

Vektorene c og \hat{c} Videre har vi for siden a

$$\begin{aligned} c_j &= \frac{1}{\alpha} \int_a^{N-2} \sum_{i=1} \gamma_i \Psi_i(x) \Phi_j^*(x) \, dx \\ &= \frac{1}{\alpha} \int_0^{\frac{h}{2}} \gamma_{j-1} \frac{x}{h} \, dx + \frac{1}{\alpha} \int_0^{\frac{h}{2}} \gamma_j \left(\frac{1}{2} + \frac{x}{h} \right) \, dx + \frac{1}{\alpha} \int_0^{\frac{h}{2}} \gamma_j \left(1 - \frac{x}{h} \right) \, dx + \frac{1}{\alpha} \int_0^{\frac{h}{2}} \gamma_{j+1} \left(\frac{1}{2} - \frac{x}{h} \right) \, dx \\ &= \frac{h}{\alpha} [\gamma_{j-1} + 6\gamma_j + \gamma_{j+1}], \quad j = 2, \dots, N_1 - 3, \end{aligned}$$

for $j = 1$

$$c_1 = \frac{h}{\alpha} [\gamma_A + 3\gamma_1]$$

og for $j = N - 2$ har vi

$$c_{N-2} = \frac{h}{\alpha} [3\gamma_{N-2} + \gamma_B].$$

Vektoren \bar{c} er

$$\bar{c}_i = \int_a^h \Psi_i(x) \, dx = \int_0^h 1 \, dx = h, \quad i = 1, \dots, N_1 - 1.$$

Hjørnenodene er

$$\bar{c}_A = \int_0^{\frac{h}{2}} \Psi_1(x) \, dx = \frac{h}{2}, \quad \text{og} \quad \bar{c}_B = \frac{h}{2}.$$

Vektoren $d(P^R)$ og matrisen \bar{D}

For side a har vi $d(P^R)$ som følger

$$\begin{aligned} d_j(P^R) &= \int_a \left[\gamma_A \sigma_A(t) \Psi_A(x) + \sum_{i=1}^{N_1-2} \gamma_i \sigma_i(t) \Psi_i(x) + \gamma_B \sigma_B(t) \Psi_B(x) \right] \Phi_j(x) \, dx \\ &= \gamma_{j-1} \sigma_{j-1}(t) \int_0^{\frac{h}{2}} 1 \frac{x}{h} \, dx + \gamma_j \sigma_j(t) \int_0^{\frac{h}{2}} 1 \left(\frac{1}{2} + \frac{x}{h} \right) \, dx + \gamma_j \sigma_j(t) \int_0^{\frac{h}{2}} 1 \left(1 - \frac{x}{h} \right) \, dx \\ &\quad + \gamma_{j+1} \sigma_{j+1}(t) \int_0^{\frac{h}{2}} 1 \left(\frac{1}{2} - \frac{x}{h} \right) \, dx = \frac{h}{8} [\gamma_{j-1} \sigma_{j-1}(t) + 6\gamma_j \sigma_j(t) + \gamma_{j+1} \sigma_{j+1}(t)], \quad j = 1, \dots, N_1 - 2, \end{aligned}$$

hvor med $j = 0$ igjen menes hjørnenode A , og med $j = N - 1$ hjørnenode B .

For

$$\int_a \left[\sigma_A(t) \Psi_A(x) + \sum_{i=1}^{N_1-2} \sigma_i(t) \Psi_i(x) + \sigma_B(t) \Psi_B(x) \right] \Phi_j(x) \, dx, \quad j = 1, \dots, N_1 - 2,$$

har vi igjen $\bar{M}P^R$. Hele oppsettet blir til

$$(33a) \quad M\dot{U} = -KU - k_1 Q(P^R)U + k_2(c - d(P^R))$$

$$(33b) \quad \bar{M}\dot{P}^R = -k_1 \bar{Q}(U)P^R + k_2(\bar{c} - \bar{M}P^R).$$

Med følgende matriser

$$X(t) = \begin{bmatrix} U(t) \\ P^R(t) \end{bmatrix}, \quad \hat{M} = \begin{bmatrix} M & 0 \\ 0 & \bar{M} \end{bmatrix}, \quad \hat{K} = \begin{bmatrix} K & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad \hat{D} = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & \bar{M} \end{bmatrix}$$

$$\hat{Q}(X) = \begin{bmatrix} Q(P^R) & 0 \\ 0 & \bar{Q}(U) \end{bmatrix}, \quad \hat{c} = \begin{bmatrix} c \\ \bar{c} \end{bmatrix}, \quad \hat{d}(X) = \begin{bmatrix} d(P^R) \\ 0 \end{bmatrix}$$

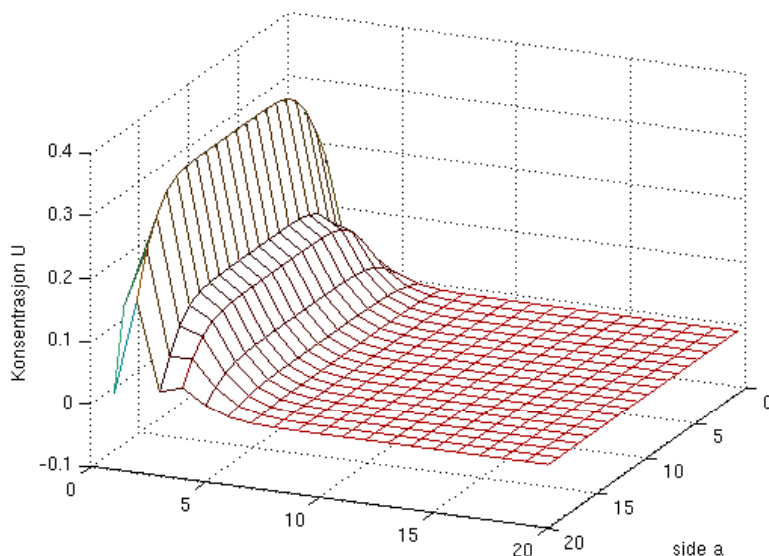
skriver vi (33) som

$$(34) \quad \hat{M}\dot{X}(t) = -\alpha \hat{K}X(t) - k_1 \hat{Q}(X)X(t) + k_2 \hat{c} - k_2 \hat{d}(X) - k_2 \hat{D}X(t).$$

Crank-Nicolson-metoden gir

$$\hat{M} \frac{X^{n+1} - X^n}{\Delta t} = -\alpha \hat{K} \frac{X^{n+1} + X^n}{2} - k_1 \frac{\hat{Q}(X^{n+1})X^{n+1} + \hat{Q}(X^n)X^n}{2} + k_2 \hat{c} - k_2 \frac{\hat{d}(X^{n+1}) + \hat{d}(X^n)}{2} \hat{d} - k_2 \hat{D} \frac{X^{n+1} + X^n}{2}.$$

Figur 13 viser hvordan en jevn startkonsentrasjon over alle noder har utviklet seg ved $t = 3$.

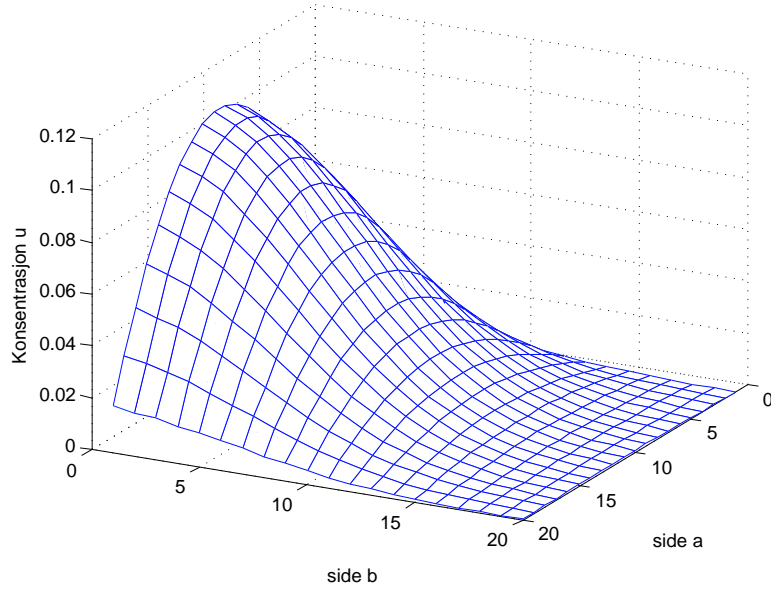


Figur 13: Nevrotransmitterfordeling i Ω ved tidpunktet $t = 3$ og en startkonsentrasjon for randnodene $z_i \in a$ på $U_i(0) = 1$, $i = 1, \dots, N_1 - 2$ og null ellers; $\alpha = 1$, $k_1 = k_2 = 0.5$, $\Delta t = 1$, $h = l = 1$ og $\gamma(x) = 1$.

Det er tydelig at de ledige reseptorene i starten tar opp så mange transmittere at ved $t = 3$ er konsentrasjonen større i domenets indre, der startkonsentrasjonen var null. Ved $t = 20$ har transmitterkonsentrasjonen på side a minket betraktelig, og reseptorene slipper transmittere inn i Ω (figur 14).

8. VURDERING AV EN MODELL

Det er forskjellige strukturer som virker inn på diffusjon av nevrotransmittere i det ekstracellulære mediet. Som tidligere nevnt har gliacellene en viktig funksjon i forhold til diffusjon av nevrotransmittere. Gliacellene som danner det som kalles for en *glial sheath* omgir deler av synapsen og danner en diffusjonsbarriere [11]. Slike *glial sheaths* er ulikt utformet rundt synapser i sentralnervesystemet. Siden gliacellene fyller opp mye av det ekstracellulære rommet, hindrer de nevrotransmittere i å diffundere fritt i væsken. Her ser vi derfor på det ekstracellulære rommet utenfor synapsen som en porøs *neuropil* der porene er rommet mellom gliacellene [2]. Nevrotransmittere kan dessuten bli tatt opp av gliaceller via transportører, de kan binde seg til reseptorer på gliacellens membran, og de kan bli skilt ut andre steder enn der de ble tatt opp. I denne seksjonen presenterer jeg hvordan flux av nevrotransmittere ut av den synaptiske spalten, og dermed muligheten for *spillover* (se seksjon 3.1.6 for *classic volume transmission*), kan vurderes ved hjelp av en todimensjonal modell. Denne modellen skal gjenspeile den todimensjonale synapsespalten og basere seg på et rektangulært område som i forrige kapittel.

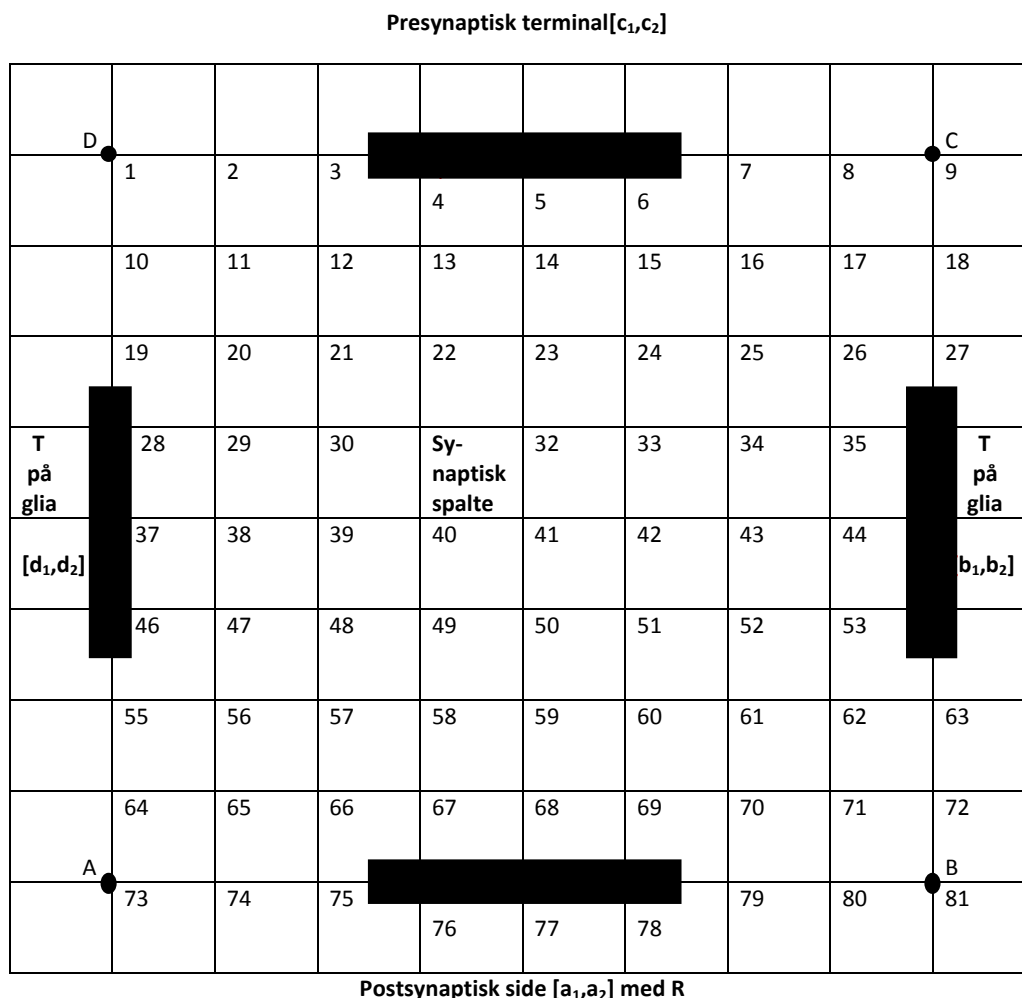


Figur 14: Nevrotransmitterfordeling i Ω ved tidpunktet $t = 20$ og en startkonsentrasjon for randnodene $z_i \in a$ på $U_i(0) = 1$, $i = 1, \dots, N_1 - 2$ og null ellers; $\alpha = 1$, $k_1 = k_2 = 0.5$, $\Delta t = 1$, $h = l = 1$ og $\gamma(x) = 1$.

La hver side være delt opp i tre stykker $s = [s_0, s_1] \cup [s_1, s_2] \cup [s_2, s_3]$, der homogene Dirichlet-randbetingelser gjelder på $[s_0, s_1] \cup [s_2, s_3]$, og hvert av stykkene diskretiseres med N noder. For side c , som gjenspeiler den presynaptiske siden, er midtstykket $[c_1, c_2]$ utstyrt med homogene Neumann-randvilkår, og utgjør en diffusjonsbarriere for nevrotransmittere, mens ved midtstykket $[a_1, a_2]$ av side a tenkes det å være reseptorer. Midtstykkene $[b_1, b_2]$ og $[d_1, d_2]$ av sidene b og d modellerer gliaceller som tar opp nevrotransmittere via transportører [2], eksempelvis EAAT1 eller EAAT2. Gliacellene er en del av den *glial sheath* som omhyller synapsen, og befinner seg derfor utenfor synapsespalten. Dermed modellerer Neumann-randbetingelsene her både opptak av transmittere via transportører, og en diffusjonsbarriere (se figur 15).

Videre lar vi startkonsentrasjonen gjenspeile tidspunktet direkte etter nevrotransmitterutskillingen av midtstykket til side a . Vi tenker oss at ved $t = 0$ er nevrotransmitterkonsentrasjonen null alle steder bortsett fra nodene som inngår i midtstykket til side a . Transmittere vil diffundere i Ω , binde seg til reseptorer på $[a_1, a_2]$, bli ført inn i gliaceller på $[b_1, b_2]$ og $[d_1, d_2]$, og flyte ut av Ω , der randen er utstyrt med homogene Dirichlet-randbetingelser. Det er det siste punktet jeg ønsker å belyse. Det er de nevrotransmitterne som diffunderer ut av Ω som kunne å nå andre synapser, og dermed bidra til *crosstalk* mellom synapser.

Modelleringen uten transportører og uten videre nevrotransmitterutskilling på den presynaptiske siden, ville ført til at alle transmittere diffunderer ut av den synaptiske spalten, fordi reseptorene slipper transmitttermolekylene inn i Ω når transmitterkonsentrasjonen synker under likevekstilstanden. I figur 16 valgte jeg transportørfordelingen $\gamma_i^T = 1$ for $z_i \in [b_1, b_2] \cup [d_1, d_2]$. Figur 17 viser en transportørløs rand eller en rand der transportørene er blokkerte (se seksjon 3.0.4), og derfor er her $\gamma_i^T = 0$, $z_i \in [b_1, b_2] \cup [d_1, d_2]$. Forskjellen i figurene beror på transportørenes aktivitet i å fjerne transmittere fra Ω . Jo større γ^T er, jo færre transmittere vil nå ut av spalten. Dette ble vist i eksperimenter i synapser i lillehjernen og *hippocampus* der det ble observert betydelig mer diffusjon av glutamat ut av synapsen ved bruken av transportørblokkere [10].



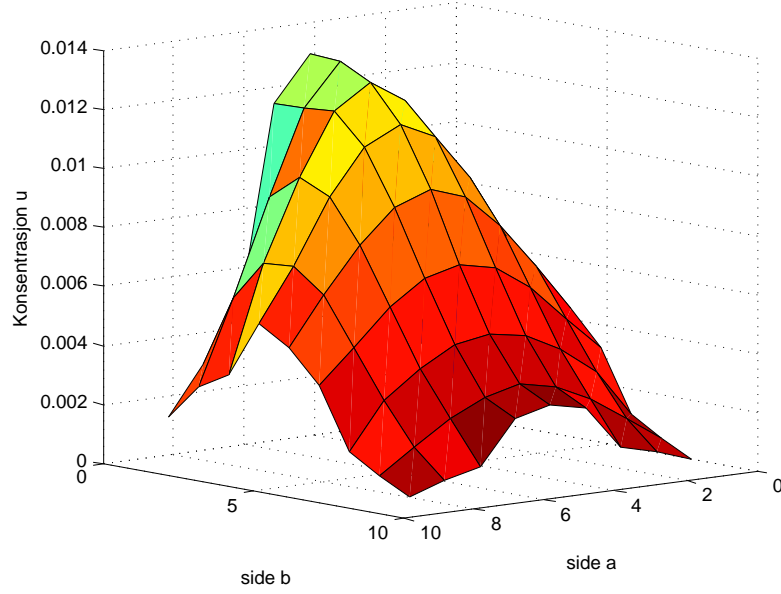
Figur 15: Området Ω for modelleringene i seksjon 8 med $N = 3$

Gliaceller ved *parallel-fiber*-synapser i lillehjernen utgjør omtrent 32 prosent av vevvolumet, i motsetning til i områder ved synapser av *stratum radiatum* i *hippocampus*, der de bare utgjør rundt ti prosent [10]. Videre er det ved begge disse typene av synapser tre til fire ganger mer glia rundt den postsynaptiske enn rundt den presynaptiske siden [10]. Dette kan vi i modellen ta hensyn til ved å utstyre delsidene $[b_0, b_1]$, $[b_2, b_3]$, $[d_0, d_1]$ og $[d_2, d_3]$ med Neumann-randvilkår. Er *glial sheath* sterkere utpreget ved den postsynaptiske enn presynaptiske siden, lar man i modellen $[b_0, b_1]$ og $[d_2, d_3]$ være utstyrt med homogene Neumann-randbetingelser.

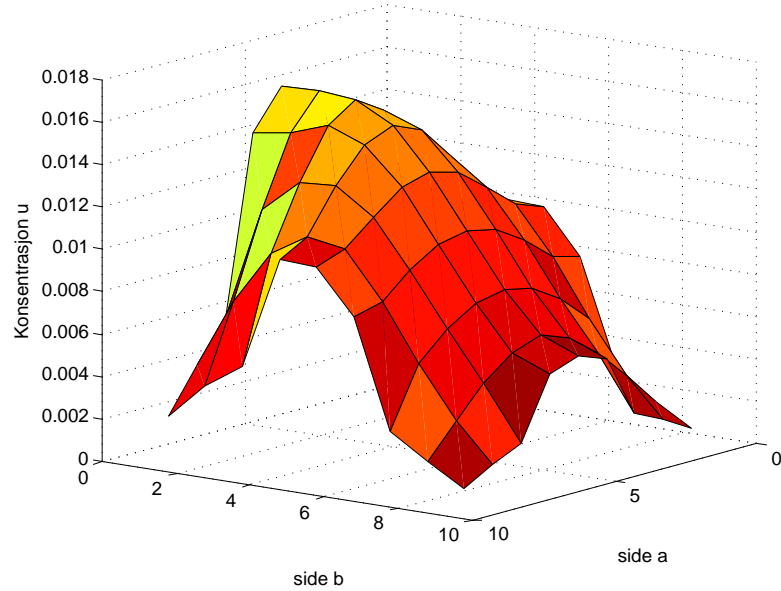
Videre kan avstanden mellom *glial sheath* og perisynaptiske membraner være forskjellig fra synapse til synapse. Ved *parallel fiber* synapser er sjansen for kontakt ved kanten av den synaptiske spalten omtrent 80 prosent, og for perisynaptiske områder hele 95 prosent [10]. I synapser til lillehjernen er det tre til fire ganger mindre kontakt enn det er i *parallel-fiber*-synapser [10]. I slike tilfeller skal diffusjon over $[a_0, a_1]$ og $[a_1, a_3]$ være vanskeligere, og kunne i modellen eksempelvis realiseres ved å velge dem kortere enn $[a_1, a_2]$.

Avhengig av hvilket område i sentralnervesystemet som skal modelleres, kan oppsettet justeres etter områdets karakteristiske trekk eller parameterne relevans for en problemstilling av

interesse. I den neste seksjonen vil jeg bevise egenskaper til løsninger av modelleringene, både til den kontinuerlige løsningen og til den semidiskretiserte (diskretisert i rom men ikke i tid).



Figur 16: Nevrotransmitterfordeling i Ω ved tidspunktet $t =$ med en transportørfordeling $\gamma^T = 1$; $\alpha = 1$, $k_1 = k_2 = 0.5$, $\Delta t = 1$ og $h = l = 1$.



Figur 17: Nevrotransmitterfordeling i Ω ved tidspunktet $t =$ med blokkerte transportører; $\alpha = 1$, $k_1 = k_2 = 0.5$, $\Delta t = 1$ og $h = l = 1$.

9. EGENSKAPENE VED LØSNINGENE PÅ DET KONTINUERLIGE OG SEMIDISKRETISERTE PROBLEMET

La i hele dette kapitlet $\Omega \in \mathbb{R}^n$ for $n \in \mathbb{N}$, $u(t, x) \in C^1(\mathbb{R}^+ \times \Omega)$ og $t \rightarrow P^R(t, x) \in C^2(\mathbb{R}^+)$. La også $I = (0, T)$ for en $T \in \mathbb{R}^+$ være et endelig tidsintervall. Jeg vil videre anta at reseptorfordelingen $\gamma = 1$ på hele $\partial\Omega$ og at sannsynlighetene k_1, k_2 og diffusjonskoeffisienten α er positive.

Vi ønsker å bevise positivitetsegenskapene til løsningen u til det kontinuerlige problemet på form

$$\begin{aligned} (35) \quad u_t - \alpha \Delta u &= 0 \text{ i } \mathbb{R}^+ \times \Omega \\ \frac{\partial P^R}{\partial t} &= -k_1 u P^R + k_2 (1 - P^R) \text{ på } \mathbb{R}^+ \times \partial\Omega \\ \alpha \nabla u \cdot n &= -k_1 u \gamma P^R + k_2 \gamma (1 - P^R) \text{ på } \mathbb{R}^+ \times \partial\Omega \\ u(0, x) &= v \text{ i } \Omega. \end{aligned}$$

Dette vil ikke forandre på positivitetsegenskapene til løsningen vår, siden disse skal gjelde uansett $\gamma \geq 0$. Videre vil vi vise at disse positivitetsegenskaper også gjelder for koeffisientene til den semidiskretiserte løsningen u_h til

$$(36a) \quad M\dot{U}(t) = -\alpha KU - k_1 Q(P^R)U(t) + k_2(c - d(P^R))$$

$$(36b) \quad \bar{M}\dot{P}^R(t) = -k_1 \bar{Q}(U)P^R(t) + k_2(\bar{c} - \bar{C}P^R(t)),$$

(se seksjon 7). Først forklarer jeg nyttige maksimumsresultater for det kontinuerlige paraboliske problemet.

9.1. Maksimumsprinsippet for kontinuerlige problemer. I det følgende tar vi for oss det paraboliske startverdi problemet med ikkehomogene randbetingelser, som er å finne løsningen u i $\bar{I} \times \bar{\Omega}$ slik at

$$\begin{aligned} u_t - \Delta u &= f \text{ i } I \times \Omega \\ u &= g \text{ på } I \times \partial\Omega \\ u(0, \cdot) &= v \text{ i } \Omega. \end{aligned}$$

Her er Ω et begrenset domene i \mathbb{R}^n . Vi definerer den paraboliske randen for dette oppsettet som

$$\Gamma_p = (\bar{I} \times \partial\Omega) \cup (\{t = 0\} \times \Omega).$$

Den paraboliske randen utgjør dermed området Ω på initialtidspunktet og randen til området $\partial\Omega$ for hele tidsintervallet \bar{I} . Først presenterer jeg maksimumsprinsippet for det homogene tilfellet der $f = 0$.

Theorem 9.1. *La u være en glatt funksjon. Anta at $u_t - \Delta u = 0$ i $I \times \Omega$. Da når u sitt minimum og maksimum på den paraboliske randen Γ_p $\max_{\bar{\Omega} \times \bar{I}} u = \max_{\Gamma_p} u$ og $\min_{\bar{\Omega} \times \bar{I}} u = \min_{\Gamma_p} u$.*

Eller

$$\|u\|_{C(\bar{\Omega} \times \bar{I})} \leq \max\{\|g\|_{C(\partial\Omega \times \bar{I})}, \|v\|_{C(\bar{\Omega})}\}.$$

Her ser vi hvordan g og v utgjør verdiene til u på den paraboliske randen. For det ikkehomogene tilfellet får vi følgende begrensning for u

Theorem 9.2. *Med u løsningen til det paraboliske oppsettet over, med r som radius til en ball som inneholder Ω og n dimensjonen til Ω , har vi*

$$\|u\|_{C(\bar{I} \times \bar{\Omega})} \leq \max\{\|g\|_{C(\bar{I} \times \partial\Omega)}, \|v\|_{C(\bar{\Omega})}\} + \frac{r^2}{2n} \|f\|_{C(\bar{I} \times \bar{\Omega})}.$$

9.2. Positivitet i kontinuerlige tilfeller. Målet i denne seksjonen er å vise at $u \geq 0$ og at $P^R \in [0, 1]$.

Neste Teorem viser at sannsynligheten P^R må være mellom null og én gitt at konsentrasjonen på randen er ikke-negativ.

Teorem 9.3. *La $u(t, x)$ være løsningen til (35) og la $x \in \partial\Omega$. Anta at $u(t, x) \geq 0$, for alle $t \in \mathbb{R}^+$ og at $P^R(0, x) \in [0, 1]$. Da er $P^R(t, x) \in [0, 1]$, for alle $t \in \mathbb{R}^+$.*

Bevis

Anta for motsigelse at det eksisterer $t_0 \in \mathbb{R}^+$ slik at $P^R(t_0, x) > 1$. Med $u(t_0, x) \geq 0$, $k_1, k_2, P^R(t_0, x) > 0$ og $(1 - P^R(t_0, x)) < 0$, er $\frac{\partial}{\partial t} P^R(t_0, x) = -k_1 u(t_0, x) P^R(t_0, x) + k_2 (1 - P^R(t_0, x)) < 0$. Siden $P^R(0, x) \in [0, 1]$ og P^R er kontinuerlig i tid, eksisterer $t_1 < t_0$ slik at $P^R(t_1, x) > 1$ er et maksimum og derfor $\frac{\partial}{\partial t} P^R(t_1, x) = 0$. Men siden $P^R(t_1, x) > 1$ er $\frac{\partial}{\partial t} P^R(t_1, x) < 0$. Denne motsigelsen impliserer at $P^R(t, x) \leq 1$.

Anta nå for motsigelse at det eksisterer $t_0 \in \mathbb{R}^+$ slik at $P^R(t_0, x) < 0$. Med $u(t_0, x) \geq 0$, $k_1, k_2 > 0$, $P^R(t_0, x) < 0$ og $(1 - P^R(t_0, x)) < 0$, er $\frac{\partial}{\partial t} P^R(t_0, x) = -k_1 u(t_0, x) P^R(t_0, x) + k_2 (1 - P^R(t_0, x)) > 0$. Siden $P^R(0, x) \in [0, 1]$, og P^R er kontinuerlig i tid, eksisterer $t_1 > t_0$ slik at $P^R(t_1, x) < 0$ er et minimum og at derfor $\frac{\partial}{\partial t} P^R(t_1, x) = 0$. Men siden $P^R(t_1, x) < 0$ er $\frac{\partial}{\partial t} P^R(t_1, x) > 0$. Denne motsigelsen impliserer at $P^R(t, x) \geq 0$. ■ [18]

Nå snur vi på antakelsen og viser at $u \geq 0$ gitt at $P^R(t, x) \in [0, 1]$.

Teorem 9.4. *La u være løsningen til (35) og la $x \in \partial\Omega$. Anta at $u(0, x) \geq 0$ og at $P^R(t, x) \in [0, 1]$ for $t \in I$. Da er $u(t, x) \geq 0$.*

Bevis

La $u(t_0, x_0) = \min_{(t,x) \in \bar{I} \times \bar{\Omega}} \{u(t, x)\}$. Ifølge Teorem 9.1 vil $(t_0, x_0) \in \Gamma_p$. Anta nå for motsigelse at $u(t_0, x_0) < 0$.

Vet at $\alpha, k_1, k_2 > 0$.

Ser på tilfelle $P^R(t_0, x_0) \in (0, 1)$. Da er $P^R(t_0, x_0), (1 - P^R(t_0, x_0)) > 0$ og det gir

$$\alpha \nabla u \cdot n = -k_1 u(t_0, x_0) P^R(t_0, x_0) + k_2 (1 - P^R(t_0, x_0)) > 0.$$

Når $P^R(t_0, x_0) = 0$, følger det at

$$\alpha \nabla u \cdot n = k_2 > 0.$$

Når $P^R(t_0, x_0) = 1$, følger det med $u(t_0, x_0) < 0$ at

$$\alpha \nabla u \cdot n = -k_1 u(t_0, x_0) > 0.$$

La nå

$$g(s) = u(t_0, x_0 - sn),$$

der n er den ytre enhetsnormalen til randen, og dermed

$$\frac{\partial g}{\partial s} = \nabla u(t_0, x_0 - sn) \cdot (-n).$$

Med $\alpha \nabla u \cdot n > 0$ følger for $s = 0$ at

$$\frac{\partial g}{\partial s} = -\nabla u(t_0, x_0) \cdot n < 0.$$

Siden $g(0) = u$ har vi en selvmotsigelse som viser at $u(t_0, x_0) \geq 0$. Siden $u(t_0, x_0)$ er et minimumspunkt, må $u \geq 0$ i $\bar{I} \times \bar{\Omega}$ ■ [18]

I det følgende vil vi vise at både $P^R(t, x) \in [0, 1]$, for alle $x \in \partial\Omega$ og $u(t, x') \geq 0$, for alle $x' \in \bar{\Omega}$. La $\epsilon > 0$. Ser på problemet

$$\begin{aligned} \bar{u}_t &= \alpha \Delta \bar{u}, \text{ i } \mathbb{R}^+ \times \Omega \\ \frac{\partial P^R}{\partial t} &= -k_1(\bar{u} + \epsilon)P^R + k_2(1 - P^R) \text{ på } \mathbb{R}^+ \times \partial\Omega \\ (37) \quad \alpha \nabla \bar{u} \cdot n &= -k_1 \bar{u} P^R + k_2(1 - P^R) \text{ på } \mathbb{R}^+ \times \partial\Omega. \end{aligned}$$

La oss kalle $(A_\epsilon(t))$ for påstanden om at både $P^R(t, x) \in [0, 1]$ for alle $x \in \partial\Omega$ og $(u(t, x') + \epsilon) \geq 0$ for alle $x' \in \bar{\Omega}$. Vi vil vise at $(A_\epsilon(t))$ er tilfellet for alle $t \in \mathbb{R}^+$.

Teorem 9.5. *Gitt $\epsilon > 0$. Anta at $(A_\epsilon(t))$ er oppfylt for $t = 0$. La $t \rightarrow P^R(t, x) \in C^1(\mathbb{R}^+)$. Da vil $(A_\epsilon(t))$ være oppfylt for oppsettet (37).*

Bevis

Anta for motsigelse at $(A_\epsilon(t))$ ikke er oppfylt for alle $t \in \mathbb{R}^+$. La

$$(38) \quad t_0 = \sup_{\bar{t} \in \mathbb{R}^+} \{\bar{t} \mid (A_\epsilon(t)) \text{ oppfylt for alle } t \in [0, \bar{t}]\}.$$

Da eksisterer $(t_m)_{m=1}^\infty$ med $t_m > t_0$ og $t_m \rightarrow t_0$ når $m \rightarrow \infty$, der $(A_\epsilon(t_m))$ ikke er oppfylt. At $(A_\epsilon(t_m))$ ikke er oppfylt betyr at

$$P^R(t_m, x) \notin [0, 1] \text{ for en } x \in \partial\Omega, \text{ eller } (u(t_m, x') + \epsilon) < 0, \text{ for en } x' \in \bar{\Omega}.$$

Hvis det finnes en delfølge $(t_{m_k})_{k=1}^\infty$ slik at $P^R(t_{m_k}, x) < 0$, følger det at den konvergerer mot $P^R(t_0, x) = 0$, og da er

$$\frac{\partial P^R}{\partial t}(t_0, x) = -k_1(\bar{u}(t_0, x) + \epsilon)P^R(t_0, x) + k_2(1 - P^R(t_0, x)) = k_2 > 0.$$

Men da finnes det en $K' \in \mathbb{N}$ slik at for alle $k' \geq K'$ er $t_{m_{k'}} > t_0$, $P^R(t_{m_{k'}}, x) \in [0, 1]$ og $(A_\epsilon(t))$ er oppfylt for $t \in [0, t_{m_{k'}}]$.

Hvis det derimot finnes en delfølge $(t_{m_k})_{k=1}^\infty$ slik at $P^R(t_{m_k}, x) > 1$, følger det at $P^R(t_0, x) = 1$ og da er

$$\frac{\partial P^R}{\partial t}(t_0, x) = -k_1(\bar{u}(t_0, x) + \epsilon)P^R(t_0, x) + k_2(1 - P^R(t_0, x)) = -k_1(\bar{u}(t_0, x) + \epsilon) < 0.$$

Men da finnes det en $K' \in \mathbb{N}$ slik at for alle $k' \geq K'$ er $t_{m_{k'}} > t_0$, $P^R(t_{m_{k'}}, x) \in [0, 1]$ og $(A_\epsilon(t))$ er oppfylt for $t \in [0, t_{m_{k'}}]$.

Dette gir oss $P^R(t, x) \in [0, 1]$ for alle $x \in \partial\Omega$ og alle $t \in \mathbb{R}^+$. Ved Teorem 9.4 følger det at $u(t, x') \geq 0$ for alle $x' \in \bar{\Omega}$ og alle $t \in \mathbb{R}^+$. ■ [18]

Lar vi nå ϵ gå mot null, vil (37) konvergere mot (35) og dermed også løsningen $\lim_{\epsilon \rightarrow 0} \bar{u} = u$, ved å bevare fortegnet (beviset finner ikke plass i denne oppgaven på grunn av dets omfang).

9.3. Positivitet i det semidiskretiserte tilfellet. Her ser vi på et oppsett som ligner det fra seksjon 7 med reseptorer langs randen, og vi viser at positivitetsegenskapene også gjelder for løsningen $u_h = \sum_{i=1}^N U_i(t) \Phi_i(x)$ når problemet er semidiskretisert (diskret i rom, men ikke i tid).

På liknende måte som i det kontinuerlige tilfellet, viser vi her først at koeffisienten $\sigma_i(t) \in [0, 1]$ gitt at $U_i(t) \geq 0$, for alle $t \in \mathbb{R}^+$ og for $i = 1, \dots, N$, der N er antall randnoder.

Teorem 9.6. *La $U(t)$ være løsningen på det diskretiserte problemet (36). La $i = 1, \dots, N$ og anta $U_i(t) \geq 0$, $t \geq 0$. Anta videre at $\sigma_i(0) \in [0, 1]$ og at $\sigma_i(t) \in C^1(\mathbb{R}^+)$. Da er $\sigma_i(t) \in [0, 1]$, for alle $t \in \mathbb{R}^+$.*

Bevis

Når vi ser på hver randnode for seg, har vi fra (36b) for hver $i = 2, \dots, N-1$

$$h\dot{\sigma}_i(t) = -\frac{k_1 h}{8} [U_{i-1}(t) + 6U_i(t) + U_{i+1}(t)] \sigma_i(t) + k_2 h(1 - \sigma_i(t)).$$

Anta nå for motsigelse at det eksisterer $t_0 \in \mathbb{R}^+$ slik at $\sigma_i(t_0, x) > 1$. Med $U_{i-1}(t_0), U_i(t_0), U_{i+1}(t_0) \geq 0$, $k_1, k_2 > 0$, $\sigma_i(t_0) > 1$ og $(1 - \sigma_i(t_0, x)) < 0$, er

$$\dot{\sigma}_i(t_0) = -\frac{k_1}{8} [U_{i-1}(t_0) + 6U_i(t_0) + U_{i+1}(t_0)] \sigma_i(t_0) + k_2(1 - \sigma_i(t_0)) < 0.$$

Siden $\sigma_i(0) \in [0, 1]$, og siden $\sigma_i(t)$ er kontinuerlig i tid, eksisterer det $t_1 < t_0$ med $\sigma_i(t_1) > 1$ der $\dot{\sigma}_i(t_1) = 0$ og dermed et maksimum for $\sigma_i(t)$. Men da er

$$0 = \dot{\sigma}_i(t_1) = -\frac{k_1}{8} [U_{i-1}(t_1) + 6U_i(t_1) + U_{i+1}(t_1)] \sigma_i(t_1) + k_2(1 - \sigma_i(t_1)) < 0.$$

Beviset for hjørnenodene z_1 og z_N følger på samme måte, henholdsvis med ligningene for $\dot{\sigma}(t)$

$$\dot{\sigma}_1(t) = -\frac{k_1}{8} [3U_1(t) + U_2(t)] \sigma_1(t) + k_2(1 - \sigma_1(t)),$$

og

$$\dot{\sigma}_N(t) = -\frac{k_1}{8} [U_{N-1}(t) + 3U_N(t)] \sigma_N(t) + k_2(1 - \sigma_N(t)).$$

Anta nå for motsigelse at det eksisterer $t_0 \in \mathbb{R}^+$ slik at $\sigma_i(t_0, x) < 0$. Med $U_{i-1}(t_0), U_i(t_0), U_{i+1}(t_0) \geq 0$ og $(1 - \sigma_i(t_0))$, $k_1, k_2 > 0$ er da

$$\frac{\partial}{\partial t} \sigma_i(t_0) = -k_1 U_i(t_0) \sigma_i(t_0) + k_2(1 - \sigma_i(t_0)) > 0.$$

Siden $\sigma_i(0) \in [0, 1]$ og $\sigma_i(t)$ er kontinuerlige i tid, eksisterer det $t_1 > t_0$ med $\sigma_i(t_1) < 0$ der $\dot{\sigma}_i(t_1) = 0$. Men da er

$$0 = \dot{\sigma}_i(t_1) = -\frac{k_1}{8} [U_{i-1}(t_1) + 6U_i(t_1) + U_{i+1}(t_1)] \sigma_i(t_1) + k_2(1 - \sigma_i(t_1)) > 0.$$

Beviset for hjørnenodene z_1 og z_N følger på samme vis. ■

Teoremer for det semidiskrete tilfellet tilsvarende Teorem 9.4 og Teorem 9.5 vil jeg i denne oppgaven utelate på grunn av oppgavens omfang.

9.4. Konvergens av løsninger: lineært tilfelle. I dette avsnittet vil jeg vise konvergens av den fultdiskretiserte løsningen til den kontinuerlige løsningen av et lineært parabolisk oppsett. Avhandlingen vil ikke dekke det ikkelineære tilfellet som kommer frem når reseptorligningene integreres som inhomogene Neumann-randbetingelser.

La $u : \mathbb{R}^+ \rightarrow C$ være glatt (deriverbar med hensyn på tid uendelig mange ganger).

Vi begynner igjen med den svake formuleringen av diffusjonsligningen (21)

$$\begin{aligned} (u_t, \phi) + a(u, \phi) &= (f, \phi), \text{ for alle } \phi \in H_0^1, \text{ for alle } t \in \mathbb{R}^+, \\ u(0, \cdot) &= v, \end{aligned}$$

Diskretisert i rommet blir problemet å finne $u_h \in S_h$ slik at

$$\begin{aligned} (u_{h,t}, \phi) + a(u_h, \phi) &= (f, \phi), \text{ for alle } \chi \in S_h, \text{ for alle } t \in \mathbb{R}^+, \\ u_h(0) &= v_h. \end{aligned}$$

La $\bar{\partial} U^n = \frac{U^n - U^{n-1}}{k}$ være den finite differensapproksimeringen av den deriverte for U . Da har vi oppsettet diskretisert ved Crank-Nicolson-metoden som følger

$$\begin{aligned} (39) \quad (\bar{\partial}_t U^n, \chi) + a(\frac{1}{2}(U^n + U^{n-1}), \chi) &= (f(t_{n-\frac{1}{2}}), \chi), \text{ for alle } \chi \in S_h \\ U^0 &= v_h. \end{aligned}$$

Teorem 9.7. La U^n og u være løsningene som beskrevet over. Velger $v_h \in S_h$ slik at $\|v_h - v\| \leq Ch^2 \|v\|_2$. Da har vi for $n \geq 0$,

$$\|U^n - u(t_n)\| \leq Ch^2 [\|v\|_2 + \int_0^{t_n} \|u_t\|_2 \, ds] + Ck^2 \int_0^{t_n} (\|u_{ttt}\| + \|\Delta u_{tt}\|) \, ds.$$

Her er

$$\|u\|_2 = \left(\int_{\Omega} \left[u^2 + \sum_{j=1}^d \left(\frac{\partial u}{\partial x_j} \right)^2 + \sum_{i,j=1}^d \left(\frac{\partial^2 u}{\partial x_i \partial x_j} \right)^2 \right] dx \right)^{\frac{1}{2}}$$

normen på H^2 ,

$$\|u\| = \left(\int_{\Omega} |u(x)|^2 \, dx \right)^{\frac{1}{2}}$$

normen på L^2 , og $|v|_1 = \left(\int_{\Omega} (Dv)^2 \, dx \right)^{\frac{1}{2}}$, der D er en derivasjonsoperator [16].

Merk 9.1. Vi innfører den elliptiske projeksjonen $R_h : H_0^1 \rightarrow S_h$. Husk at den svake formuleringen til det elliptiske problemet er å finne u slik at

$$a(u, \phi) = (f, \phi) \text{ for alle } \phi \in H_0^1, \text{ og alle } t \in \mathbb{R}^+.$$

Den finite element approksimasjonen $R_h u$ til løsningen u skal tilfredsstill

$$a(R_h u, \chi) = (f, \chi) \text{ for alle } \chi \in S_h, \quad R_h u \in S_h$$

Vi observerer at $S_h \subseteq H_0^1$, velger $\phi = \chi$ og trekker dernest de to forgående svake formuleringene fra hverandre

$$(40) \quad a(R_h u - u, \chi) = 0, \text{ for alle } \chi \in S_h, \quad .$$

Merk 9.2. For beviset trenger vi et stabilitetsestimat.

Setter $\chi = U^n + U^{n-1}$ inn i (39) og ganger med k . Siden $(U^n + U^{n-1}) \in S_h$, blir (39) til

$$k(\bar{\partial}_t U^n, U^n + U^{n-1}) + k \cdot a\left(\frac{1}{2}(U^n + U^{n-1}), U^n + U^{n-1}\right) = kf(t_{n-\frac{1}{2}}, U^n + U^{n-1}).$$

Med positiviteten til den bilineære formen $a(\cdot, \cdot)$ følger det at

$$k(\bar{\partial}_t U^n, U^n + U^{n-1}) \leq k(f(t_{n-\frac{1}{2}}), U^n + U^{n-1}).$$

Videre er

$$k(\bar{\partial}_t U^n, U^n + U^{n-1}) = \|U^n\|^2 - \|U^n\| \|U^{n-1}\| + \|U^n\| \|U^{n-1}\| - \|U^{n-1}\|^2$$

Ved bruk av den tredje binomiske formelen får vi følgende ligning

$$(\|U^n\| + \|U^{n-1}\|)(\|U^n\| - \|U^{n-1}\|) \leq k \|f(t_{n-\frac{1}{2}})\| (\|U^n\| + \|U^{n-1}\|)$$

som blir til

$$\|U^n\| - \|U^{n-1}\| \leq k \|f(t_{n-\frac{1}{2}})\|.$$

Så er

$$\|U^n\| \leq \|U^{n-1}\| + k \|f(t_{n-\frac{1}{2}})\|$$

og

$$\|U^n\| \leq \|U^0\| + k \sum_{j=1}^n \|f(t_{j-\frac{1}{2}})\|.$$

Med $U^0 = v_h$, har vi til slutt stabilitetsestimatet

$$(41) \quad \|U^n\| \leq \|v_h\| + k \sum_{j=1}^n \|f(t_{j-\frac{1}{2}})\|.$$

Bevis

Siden vi vil vise konvergens av det fullt diskretiserte problemet over, ønsker vi å begrense feilen mellom løsningen u av den svake formuleringen av det paraboliske oppsettet og løsningen U^n til det fullt diskretiserte problemet. For lettere å finne feilen, deler vi den opp i å finne feilen ρ mellom den riktige løsningen u og $R_h u$, og å finne feilen θ mellom denne og løsningen U^n av det fullt diskretiserte oppsettet. Dermed er

$$U^n - u(t_n) = (U^n - R_h u(t_n)) + (R_h u(t_n) - u(t_n)) = \theta^n + \rho^n.$$

Merk 9.3. For et konvekst område Ω og for alle $v \in H^2 \cap H_0^1$ er

$$\|R_h v - v\| + h|R_h v - v|_1 \leq Ch^2 \|v\|_2.$$

Da er

$$(42) \quad \|\rho^n\| \leq Ch^2 \|u(t_n)\|_2 = Ch^2 \|v + \int_0^{t_n} u_t(s) ds\|_2 \leq Ch^2 [\|v\|_2 + \int_0^{t_n} \|u_t\|_2 ds]. \quad [16]$$

Ser nå på θ^n . Setter den inn i (39) og får

$$(\bar{\partial}_t \theta^n, \chi) + a\left(\frac{1}{2}(\theta^n + \theta^{n-1}), \chi\right) = -(\omega^{n-\frac{1}{2}}, \chi).$$

Da får vi $\omega^{n-\frac{1}{2}}$ på følgende måte

$$(\omega^{n-\frac{1}{2}}, \chi) = (\bar{\partial}_t U^n, \chi) - (\bar{\partial}_t R_h u(t_n), \chi) + a\left(\frac{1}{2}(U^n + U^{n-1}), \chi\right) - a\left(\frac{1}{2}(R_h u(t_n) + R_h u(t_{n-1})), \chi\right)$$

ved å bruke (39), og at $\bar{\partial}_t(R_h u) = R_h(\bar{\partial}_t u)$, får vi

$$\begin{aligned} &= (f(t_{n-\frac{1}{2}}), \chi) - (R_h \bar{\partial}_t u(t_n), \chi) - \frac{1}{2}a(R_h u(t_n) + R_h u(t_{n-1}), \chi) \\ &= (f(t_{n-\frac{1}{2}}), \chi) - (R_h \bar{\partial}_t u(t_n), \chi) - \frac{1}{2}a(u(t_n) + u(t_{n-1}), \chi) \\ &= (f(t_{n-\frac{1}{2}}), \chi) - (R_h \bar{\partial}_t u(t_n), \chi) + \frac{1}{2}(u_t(t_n) + u_t(t_{n-1}), \chi) - \frac{1}{2}(f(t_n) + f(t_{n-1}), \chi). \end{aligned}$$

Merk 9.4. Med Taylorutviklingen til $f(t_n)$ og $f(t_{n-1})$ rundt $f(t_{n-\frac{1}{2}})$ er

$$\begin{aligned} f(t_n) &= f(t_{n-\frac{1}{2}}) + \dot{f}(t_{n-\frac{1}{2}})\frac{k}{2} + \ddot{f}(t_{n-\frac{1}{2}})\frac{k^2}{8} + O(k^3) \\ f(t_{n-1}) &= f(t_{n-\frac{1}{2}}) - \dot{f}(t_{n-\frac{1}{2}})\frac{k}{2} + \ddot{f}(t_{n-\frac{1}{2}})\frac{k^2}{8} + O(k^3) \end{aligned}$$

Har da følgende

$$(43) \quad f(t_{n-\frac{1}{2}}) - \frac{1}{2}(f(t_n) + f(t_{n-1})) = Ck^2 \ddot{f}(t_{n-\frac{1}{2}}) + O(k^3).$$

Ved Taylorutviklingen rundt $u_t(t_{n-\frac{1}{2}})$ får vi også

$$\frac{1}{2}(u_t(t_n) + u_t(t_{n-1})) = u_t(t_{n-\frac{1}{2}}) + O(k^2).$$

Tilbake i beviset har vi

$$-(\omega^{n-\frac{1}{2}}, \chi) = (Ck^2 \ddot{f}(t_{n-\frac{1}{2}}) + O(k^3), \chi) - (R_h \bar{\partial}_t u(t_n), \chi) + (u_t(t_{n-\frac{1}{2}}) + O(k^2), \chi)$$

Da har vi

$$\begin{aligned} \omega^{n-\frac{1}{2}} &= -Ck^2 \ddot{f}(t_{n-\frac{1}{2}}) + (R_h - I)\bar{\partial}_t u(t_n) + (\bar{\partial}_t u(t_n) - u_t(t_{n-\frac{1}{2}})) + O(k^2) \\ &= \omega_1^{n-\frac{1}{2}} + \omega_2^{n-\frac{1}{2}} + \omega_3^{n-\frac{1}{2}} + O(k^2). \end{aligned}$$

Ved stabilitetsestimatet har vi for θ^n

$$\|\theta^n\| \leq \|\theta^0\| + k \sum_{j=1}^n \|\omega^{j-\frac{1}{2}}\|$$

$$= \|\theta^0\| + k \sum_{j=1}^n \|\omega_1^{j-\frac{1}{2}}\| + k \sum_{j=1}^n \|\omega_2^{j-\frac{1}{2}}\| + k \sum_{j=1}^n \|\omega_3^{j-\frac{1}{2}}\| + O(k^2).$$

For det første leddet $\|\theta^0\|$ gjelder

$$(44) \quad \|\theta^0\| = \|v_h - R_h v\| \leq \|v_h - v\| + \|v - R_h v\| \leq Ch^2 \|v\|_2.$$

Dette følger av at

$$\|v_h - v\| \leq Ch^2 \|v\|_2, \text{ for alle } v \in H^2,$$

og ved teoremet som er ført opp i begynnelsen av beviset.

Vi ser på $\omega_1^{n-\frac{1}{2}}$

Hvis $u_t - \Delta u = f$ deriveres to ganger med hensyn på t , får vi et uttrykk for \ddot{f}

$$u_{ttt} - \Delta u_{tt} = \ddot{f}.$$

Da er

$$\omega_1^{n-\frac{1}{2}} = -Ck^2 \ddot{f}(t_{n-\frac{1}{2}}) = Ck^2 [\Delta u_{tt}(t_{n-\frac{1}{2}}) - u_{ttt}(t_{n-\frac{1}{2}})].$$

Fra

$$\begin{aligned} & \int_{t_{j-1}}^{t_{j-\frac{1}{2}}} [\Delta u_{tt}(t) - u_{ttt}(t)] dt \\ &= \frac{k}{2} [\Delta u_{tt}(t_{n-\frac{1}{2}}) - u_{ttt}(t_{n-\frac{1}{2}})] + \int_{t_{j-1}}^{t_{j-\frac{1}{2}}} ([\Delta u_{tt}(t) - u_{ttt}(t)] - [\Delta u_{tt}(t_{n-\frac{1}{2}}) - u_{ttt}(t_{n-\frac{1}{2}})]) dt \end{aligned}$$

følger for $\omega_1^{n-\frac{1}{2}}$

$$\begin{aligned} \omega_1^{n-\frac{1}{2}} &= Ck^2 [\Delta u_{tt}(t_{n-\frac{1}{2}}) - u_{ttt}(t_{n-\frac{1}{2}})] = Ck \int_{t_{j-1}}^{t_{j-\frac{1}{2}}} [\Delta u_{tt}(t) - u_{ttt}(t)] dt \\ &\quad + Ck \int_{t_{j-1}}^{t_{j-\frac{1}{2}}} ([\Delta u_{tt}(t_{n-\frac{1}{2}}) - u_{ttt}(t_{n-\frac{1}{2}})] - [\Delta u_{tt}(t) - u_{ttt}(t)]) dt \\ &= Ck \int_{t_{j-1}}^{t_{j-\frac{1}{2}}} [\Delta u_{tt}(t) - u_{ttt}(t)] dt + Ck \int_{t_j}^{t_{j-\frac{1}{2}}} \int_t^{t_{j-1}} [\Delta u_{ttt}(s) - u_{tttt}(s)] ds dt \\ &\leq Ck \int_{t_{j-1}}^{t_{j-\frac{1}{2}}} [\Delta u_{tt}(t) - u_{ttt}(t)] dt + Ck^2 \int_{t_j}^{t_{j-\frac{1}{2}}} \|\Delta u_{ttt} - u_{tttt}\| dt \end{aligned}$$

og dermed

$$\begin{aligned} k \sum_{j=1}^n \|\omega_1^{j-\frac{1}{2}}\| &\leq Ck^2 \sum_{j=1}^n \int_{t_{j-1}}^{t_{j-\frac{1}{2}}} \|\Delta u_{tt}(t) - u_{ttt}(t)\| + k(\|\Delta u_{ttt}\| + \|u_{tttt}\|) dt \\ (45) \quad &\leq Ck^2 \int_0^{t_n} (\|\Delta u_{tt}\| + \|u_{ttt}\|) + k^3 \|\Delta u_{ttt}\| + k^3 \|u_{tttt}\| ds. \end{aligned}$$

Vi ser på $\omega_2^{n-\frac{1}{2}}$

$$\begin{aligned} \omega_2^{n-\frac{1}{2}} &= (R_h - I) \bar{\partial}_t u(t_n) = (R_h - I) \frac{u(t_n) - u(t_{n-1})}{k} \\ &= \frac{R_h - I}{k} \int_{t_{j-1}}^{t_j} u_t ds = \int_{t_{j-1}}^{t_j} \frac{R_h - I}{k} u_t(s) ds, \end{aligned}$$

og dermed er

$$(46) \quad k \sum_{j=1}^n \|\omega_2^{j-\frac{1}{2}}\| = \sum_{j=1}^n \|(R_h - I) \int_{t_{j-1}}^{t_j} u_t(s) ds\| \leq \sum_{j=1}^n \int_{t_{j-1}}^{t_j} Ch^2 \|u_t\|_2 ds = Ch^2 \int_0^{t_n} \|u_t\|_2 ds.$$

Vi ser på $\omega_3^{n-\frac{1}{2}}$

$$(47) \quad \omega_3^{j-\frac{1}{2}} = \frac{u(t_j) - u(t_{j-1})}{k} - u_t(t_{j-\frac{1}{2}}).$$

Ser på Taylorutviklingen til $u(t_j)$ og $u(t_{j-1})$ i $u(t_{j-\frac{1}{2}})$ med hensyn på tiden

$$\begin{aligned} u(t_j) &= u(t_{j-\frac{1}{2}}) + u_t(t_{j-\frac{1}{2}}) \frac{k}{2} + u_{tt}(t_{j-\frac{1}{2}}) \frac{k^2}{8} + u_{ttt}(t_{j-\frac{1}{2}}) \frac{k^3}{48} + O(k^4) \\ u(t_{j-1}) &= u(t_{j-\frac{1}{2}}) + u_t(t_{j-\frac{1}{2}}) \frac{-k}{2} + u_{tt}(t_{j-\frac{1}{2}}) \frac{(-k)^2}{8} + u_{ttt}(t_{j-\frac{1}{2}}) \frac{(-k)^3}{48} + O(k^4). \end{aligned}$$

Vi setter vi Taylorutviklingene inn i (47), og får

$$\omega_3^{j-\frac{1}{2}} = u_{ttt}(t_{j-\frac{1}{2}}) \frac{k^2}{48} + u_{ttt}(t_{j-\frac{1}{2}}) \frac{k^2}{48} + O(k^3) = Ck^2 u_{ttt}(t_{j-\frac{1}{2}}) + O(k^3).$$

Fra

$$\int_{t_{j-1}}^{t_{j-\frac{1}{2}}} u_{ttt}(t) \, dt = \frac{k}{2} u_{ttt}(t_{j-\frac{1}{2}}) + \int_{t_{j-1}}^{t_{j-\frac{1}{2}}} [u_{ttt}(t) - u_{ttt}(t_{j-\frac{1}{2}})] \, dt$$

følger for $u_{ttt}(t_{j-\frac{1}{2}})$

$$\begin{aligned} k u_{ttt}(t_{j-\frac{1}{2}}) &= \int_{t_{j-1}}^{t_{j-\frac{1}{2}}} u_{ttt}(t) \, dt + \int_{t_{j-1}}^{t_{j-\frac{1}{2}}} [u_{ttt}(t_{j-\frac{1}{2}}) - u_{ttt}(t)] \, dt, \\ &= \int_{t_{j-1}}^{t_{j-\frac{1}{2}}} u_{ttt}(t) \, dt + \int_{t_j}^{t_{j-\frac{1}{2}}} \int_t^{t_{j-1}} u_{tttt}(s) \, ds dt, \\ &\leq \int_{t_{j-1}}^{t_{j-\frac{1}{2}}} u_{ttt}(t) \, dt + k \int_{t_j}^{t_{j-\frac{1}{2}}} \|u_{tttt}\| \, dt. \end{aligned}$$

Bruker denne ulikheten i $\omega_3^{j-\frac{1}{2}}$

$$\omega_3^{j-\frac{1}{2}} = Ck^2 u_{ttt}(t_{j-\frac{1}{2}}) \leq Ck \int_{t_{j-1}}^{t_{j-\frac{1}{2}}} u_{ttt}(t) \, dt + Ck^2 \int_{t_j}^{t_{j-\frac{1}{2}}} \|u_{tttt}\| \, dt,$$

og får

$$(48) \quad k \sum_{j=1}^n \|\omega_3^{j-\frac{1}{2}}\| \leq Ck^2 \sum_{j=1}^n \int_{t_{j-1}}^{t_{j-\frac{1}{2}}} \|u_{ttt}(t) + k\|u_{tttt}\| \, dt \leq Ck^2 \int_0^{t_n} \|u_{ttt}\| \, dt + k^3 \|u_{tttt}\|.$$

Kombinerer vi (42), (44), (45), (46) og (48) får vi det ønskede resultatet

$$\|U^n - u(t_n)\| \leq Ch^2(\|v\|_2 + \int_0^{t_n} \|u_t\|_2 ds) + Ck^2 \int_0^{t_n} (\|u_{ttt}\| + \|\Delta u_{tt}\|) \, ds + O(k^3).$$

■

10. KONKLUSJON

Vi har i denne oppgaven sett på diffusjon av nevrotransmittere i den synaptiske spalten. Dette er en prosess som er viktig innenfor både *wire transmission* og *volume transmission*. For å kunne beskrive diffusjonen, har vi sett på noen strukturer og mekanismer som påvirker denne, som reseptorer og transportører på randen til det ekstracellulære rommet, og også *glial sheath* rundt den synaptiske spalten.

Vi har sett på forskjellige Dirichlet- og Neumann-randvilkår for å kunne realisere disse strukturene i modellene. Dessuten har vi sett på én- og todimensjonale modelleringer, og i seksjon 8 har jeg prøvd å vise til modellenes potensiale. Det er likevel viktig å nevne at modelleringer i to dimensjoner bare har en begrenset overføringsverdi til virkelige situasjoner. Derfor kan kjøring av modellen med forskjellige parametre, slik de er presentert i denne oppgaven, bare gi et inntrykk på hvordan modellene fungerer mer enn å gi resultater som kan sammenlignes med empirisk data.

I seksjon 9 har jeg vist positivitet ved løsningen til diffusjonsproblemer med reseptorer på randen. Jeg begynte også å bevise positivitet for den semidiskrete løsningen, og det hadde vært naturlig å fortsette å vise positivitet ved denne og ved fullt diskretiserte oppsett. Andre egenskaper ved løsninger som konvergens kunne være et annet mål for videre studier.

REFERANSER

- [1] C. T. Kelley. *Iterative Methods for Linear and Nonlinear Equations*. Siam, 1995.
- [2] D. A. Rusakov. The Role of Perisynaptic Glial Sheaths in Glutamate Spillover and Extracellular Ca^{2+} Depletion. *Biophysical Journal*, 81(4):1947-1959, October 2001.
- [3] Diffusion. <http://de.wikipedia.org/wiki/Diffusion>. 5. September 2011.
- [4] Extracellular fluid. [http://en.wikipedia.org/wiki/Extracellular fluid](http://en.wikipedia.org/wiki/Extracellular_fluid). 30. August 2011.
- [5] Flux. <http://en.wikipedia.org/wiki/Flux>. 8. September 2011.
- [6] fr:Utilisateur:Dake. Synapse diag1.png.
[http://en.wikipedia.org/wiki/File:Synapse diag1.png](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Synapse_diag1.png). 12. October 2011.
- [7] fsolve. <http://www.mathworks.se/help/toolbox/optim/ug/fsolve.html>.
10. October 2011.
- [8] Gap junction. [http://de.wikipedia.org/wiki/Gap junctions](http://de.wikipedia.org/wiki/Gap_junctions). 30. August 2011.
- [9] K. Fuxe, A. B. Dahlström, G. Jonsson, D. Marcellino, M. Guescini, M. Dam, P. Manger, and L. Agnati. The discovery of central monoamine neurons gave volume transmission to the wired brain. *Progress in Neurobiology*, 90:82-100, October 2009.
- [10] K. P. Lehre and D. A. Rusakov. Asymmetry of Glia near Central Synapses Favors Presynaptically Directed Glutamate Escape. *Biophysical Journal*, 83:125-134, July 2002.
- [11] L. Agnati, D. Guidolin, M. Guescini, S. Genedani, and K. Fuxe. Understanding wiring and volume transmission. *Brain Research Reviews*, 64:137-159, March 2010.
- [12] M. A. T. Elshebli. Discrete maximum principle for the finite element solution of non-stationary diffusion-reaction problems. *Applied Mathematical Modelling*, 32:1530-1541, March 2007.
- [13] N. A. Campbell and J.B. Reece. *Biology*. Benjamin Cummings, San Francisco, 7th edition, 2005.
- [14] Neuron.jpg. <http://no.wikipedia.org/wiki/Fil:Neuron.jpg>. 12. October 2011.
- [15] S. H. Christiansen. Private samtaler. 2011.
- [16] S. Larsson and V. Thomée. *Partial Differential Equations with Numerical Methods*. Springer-Verlag, 2003.
- [17] W. M. Cowan, T. C. Südhof and C. F. Stevens. *Synapses*. The Johns Hopkins University Press, Baltimore, 2001.
- [18] X. M. Raynaud. Private samtaler. 2011.